

Вопросы практической педиатрии

Журнал Федерации педиатров стран СНГ
и Международной организации Consensus in Pediatrics

Главный редактор

А.В.Горелов, академик РАН

Почетный главный редактор

Б.С.Каганов, член-корреспондент РАН

Заместители главного редактора

А.И.Камилов, д.м.н., проф. (Узбекистан)

Д.В.Печуров, д.м.н., проф. (Россия)

М.Кац, д.м.н., проф. (Израиль)

К.А.Узакбаев, д.м.н., проф. (Кыргызстан)

Ответственные секретари

Е.В.Михайлова, д.м.н., проф. (Россия), С.В.Николаева, д.м.н. (Россия), Н.Г.Колосова, к.м.н., (Россия)

Редколлегия

В.А.Аксенова, д.м.н., проф.

Е.В.Доскина, д.м.н., доц.

Л.Н.Мазанкова, д.м.н., проф.

Т.В.Строкова, д.м.н., проф.

Е.И.Алексеева, член-корр. РАН

О.В.Зайцева, д.м.н., проф.

В.А.Малиевский, д.м.н., проф.

В.М.Студеникин, д.м.н., проф.

А.В.Алешкин, д.м.н., проф.

И.Н.Захарова, д.м.н., проф.

Ю.Л.Мизерницкий, д.м.н., проф.

А.И.Хавкин, д.м.н., проф.

И.И.Балаболкин, член-корр. РАН

М.В.Зейгарник, к.м.н.

Д.А.Морозов, д.м.н., проф.

В.Ф.Учайкин, акад. РАН

Т.И.Гаращенко, д.м.н., проф.

Л.И.Ильенко, д.м.н., проф.

Д.Ю.Овсянников, д.м.н.

А.Д.Царегородцев, д.м.н., проф.

Н.А.Геппе, д.м.н., проф.

Е.П.Карпова, д.м.н., проф.

В.А.Петеркова, акад. РАН

Н.М.Шведова, к.м.н.

С.К.Горельшев, д.м.н., проф.

А.Б.Киселев, д.м.н., проф.

А.Ю.Разумовский, член-корр. РАН

Л.А.Щеплягина, д.м.н., проф.

М.В.Дегтярева, д.м.н., проф.

А.А.Корсунский, д.м.н., проф.

И.И.Рюмина, д.м.н., проф.

С.И.Эрдес, д.м.н., проф.

Г.А.Лыскина, д.м.н., проф.

А.Н.Сафронова, к.м.н.

Редакционный совет

Р.Азизхан, д.м.н., проф. (США)

Р.Даган, д.м.н., проф. (Израиль)

В.С.Полунин, д.м.н., проф. (Россия)

Ю.Г.Антипкин, акад. НАМН Украины (Украина)

Ф.Джиао, д.м.н., проф. (Китай)

Н.В.Полунина, член-корр. РАН (Россия)

Ш.Барак, д.м.н. (Израиль)

А.Т.Джумаев, к.м.н. (Кыргызстан)

С.Н.Пузин, академик РАН, (Россия)

Х.Бойс-Очоа, д.м.н., проф. (Испания)

С.А.Диканбаева, д.м.н., проф. (Казахстан)

Н.Е.Ревенко, д.м.н., проф. (Молдова)

Н.В.Болотова, д.м.н., проф. (Россия)

М.Кароли, д.м.н., проф. (Италия)

Ж.Раме, д.м.н., проф. (Бельгия)

Р.З.Боранбаева, д.м.н., проф. (Казахстан)

Е.С.Кешишян, д.м.н., проф. (Россия)

А.Рубинштейн, д.м.н., проф. (США)

Г.Н.Буслаева, д.м.н., проф. (Россия)

Е.Г.Кондюрина, д.м.н., проф. (Россия)

А.Сингал, д.м.н., проф. (Великобритания)

А.Валиулис, д.м.н., проф. (Литва)

В.Ф.Лапшин, д.м.н., проф. (Украина)

Е.П.Ситникова, д.м.н., проф. (Россия)

А.Ваниа, д.м.н., проф. (Италия)

Ю.В.Лобзин, акад. РАН (Россия)

Н.В.Скрипченко, д.м.н., проф. (Россия)

К.У.Вильчук, к.м.н. (Белоруссия)

А.Мазур, д.м.н., проф. (Польша)

Т.Стирсе, д.м.н., проф. (Норвегия)

Н.И.Вишняков, д.м.н., проф. (Россия)

Г.Ш.Маймерова, к.м.н. (Кыргызстан)

А.Теноре, д.м.н., проф. (США)

А.В.Вохитов, д.м.н., проф. (Таджикистан)

А.А.Мамедов, д.м.н., проф. (Россия)

Б.С.Томар, д.м.н., проф. (Индия)

М.Ю.Галактионова, д.м.н., проф. (Россия)

В.В.Мещеряков, д.м.н., проф. (Россия)

П.Хойер, д.м.н., проф. (Германия)

Г.Н.Голухов, член-корр. РАН, (Россия)

Н.С.Морозова, к.м.н., проф. (Россия)

С.В.Чуйкин, д.м.н., проф. (Россия)

А.Гросман, д.м.н., проф. (Аргентина)

Р.В.Мостовенко, д.м.н. (Украина)

Н.П.Шабалов, д.м.н., проф. (Россия)

Н.Д.Гулиев, д.м.н., проф. (Азербайджан)

К.Пайя, д.м.н., проф. (Австрия)

О.Г.Шадрин, д.м.н., проф. (Украина)

И.В.Поддубный, д.м.н., проф. (Россия)

Журнал входит в Международную реферативную базу Scopus, Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, Ulrich's International Periodical Directory, EBSCO, РИНЦ

Директор
Макарова Т.В.

Адрес редакции:
119019, Москва, Г-19, а/я 229
Телефон/факс: (495) 660-6004
e-mail: red@phdynasty.ru
Струнина В.В.

Компьютерная верстка:
Николаева И.А.

Отдел рекламы:
Телефон: (495) 517-7055
Телефон/факс: (495) 660-6004
e-mail: reklama@phdynasty.ru
Столярова И.В.

Учредитель и издатель
© ООО «Издательство «Династия»



www.phdynasty.ru

117149, Москва, ул. Азовская, д. 6, корп. 3

Подписано в печать 28.10.2022 г.

Отпечатано: Мастерская печати Old School,
603105, Нижний Новгород, ул. Чачной, 39а, оф. 5

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Регистрационный номер ПИ №ФС77-25040 от 21.07.2006 г.

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Журнал «Вопросы практической педиатрии» является рецензируемым изданием.

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия с редакцией. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Вопросы практической педиатрии» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Тираж 5200 экз. Цена свободная.

Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 87946

Федерация педиатров стран СНГ

Основатели

Студеникин М.Я. (Россия), Лукьянова Е.М. (Украина), Майданник В.Г. (Украина)

Основатель и Почетный Председатель

Каганов Б.С. (Россия)

Президент

Узакбаев К.А. (Кыргызстан)

Вице-президенты от стран СНГ

Вильчук К.У. (Белоруссия)
Вохидов А.В. (Таджикистан)
Гулиев Н.Д. (Азербайджан)

Диканбаева С.А. (Казахстан)
Камилов А.И. (Узбекистан)
Маймерова Г.Ш. (Кыргызстан)

Мизерницкий Ю.Л. (Россия)
Ревенко Н.Е. (Молдова)
Хайтович Н.В. (Украина)

Председатель Исполкома

Антипкин Ю.Г. (Украина)

Заместители Председателя Исполкома

Боранбаева Р.З. (Казахстан), Геппе Н.А. (Россия)

Члены Исполкома

Ахмедова Д.И.
Балаболкин И.И.
Болотова Н.В.
Большот Ю.К.
Буслаева Г.Н.
Гаращенко Т.И.
Горелов А.В.
Дегтярева М.В.

Дука Е.Д.
Евсюкова И.И.
Зайцева О.В.
Иванько О.Г.
Клименко Т.М.
Коренев Н.М.
Корсунский А.А.

Крючко Т.А.
Лапшин В.Ф.
Лобзин Ю.В.
Набиев З.Н.
Османов И.М.
Прахин Е.И.
Розинов В.М.

Скрипченко Н.В.
Строкова Т.В.
Сукало А.В.
Улезко Е.А.
Шуляк Г.А.
Щеплягина Л.А.
Щербаков П.Л.
Эрдес С.И.

Ответственный секретарь

Сафронова А.Н.

Международная педиатрическая организация Глобальная Инициатива по Консенсусу в Педиатрии (CIP)

Совет

Manuel Katz
Президент

Jose Ramet
Генеральный секретарь

Jose Boix Ochoa
Казначей

Shimon Barak
Член Совета

Stephen Berman
Член Совета

Arnoldo Grosman
Член Совета

Boris Kaganov
Член Совета

Frank Oberklaid
Член Совета

Usa Thisyakorn
Член Совета

Научный комитет

Jose Ramet
Председатель

Shimon Barak
Заместитель Председателя,
координатор (первичная
медицинская помощь)

Leonard Bacharier
Координатор (болезни органов
дыхания)

Jose Boix-Ochoa
Координатор (детская хирургия)

Ron Dagan
Координатор (инфекционные
болезни и вакцинация)

Philippe Evrard
Координатор (неврология)

Donald Greydanus
Координатор (подростковая
и спортивная медицина)

Arnoldo Grosman
Координатор (медицинское
образование)

Peter Hoyer
Координатор (нефрология)

Giuseppe Saggese
Координатор (эндокринология)

Tom Stiris
Координатор (неонатология)

Fernando Stein
Координатор (реанимация
и интенсивная терапия)

Оригинальные статьи

- Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.
Результаты когортного ретроспективного исследования
И.А.Криулин, Е.И.Алексеева, И.Ю.Шилькрот, Т.М.Дворяковская 7
- Скрининг нёбно-глоточной недостаточности у критически больных детей, нуждающихся в искусственной вентиляции легких
Х.М.И.Юссуф, А.Р.Резк, А.М.А.Х.Мохамед, А.М.Р.Салем, А.Е.А.Мохамед 20
- Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты
И.Н.Захарова, Н.Г.Сугян, О.А.Перминова, А.А.Глобенко, А.В.Капашин, М.И.Багаева 28
- Паллиативная медицинская помощь детскому населению на федеральном и региональном уровне:
экспертная оценка проблемы и новые вызовы системе здравоохранения
В.С.Ступак, А.А.Ишутин, Л.С.Золотарева, Е.С.Федулеева 36
- Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор:
перспективы использования у детей с инфекционным мононуклеозом
Л.А.Иккес, А.А.Савченко, Г.П.Мартынова, И.И.Гвоздев 43
- Особенности клинических и лабораторных изменений у подростков в динамике развития новой коронавирусной инфекции
О.О.Обухова, Т.И.Рябиченко, Г.А.Скосырева, О.М.Горбенко, Е.П.Тимофеева, Т.В.Карцева, А.О.Изюмов 52
- Влияние социальной среды на стремление к коррекции внешности у отечественных и зарубежных подростков
О.С.Третьякова, И.А.Сухарева, Н.В.Ефремова, Т.Е.Гирич 60

Обзоры

- Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия
А.И.Хавкин, В.П.Новикова, А.Ю.Вашура, Т.А.Ковтун 66
- Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей
*Е.А.Дегтярёва, А.В.Горелов, Х.Ю.Симоновская, Е.П.Исаева, М.А.Куфа,
М.Г.Кантемирова, С.А.Александрова, В.И.Барский, А.С. Закревский* 75
- Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения
Е.Б.Мильнер, Н.В.Евдокимова, В.П.Новикова, А.И.Хавкин 83

Обмен опытом

- Инновационный подход к комплексной диагностике внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей
Ю.П.Васильева, Н.В.Скрипченко, А.В.Климкин, М.А.Бедова, О.А.Левина 90

Клинические наблюдения

- Паразозофагеальная эктопия аденомы паращитовидной железы. Клиническое наблюдение первичного гиперпаратиреоза у ребенка
Д.А.Морозов, Е.Е.Петряйкина, А.П.Куркин, О.Г.Топилин, М.И.Айрапетян, И.Г.Рыбкина, А.А.Глазунов 101
- Аппендикулярный перитонит как вариант манифестации болезни Крона на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19
*В.П.Гаврилюк, И.В.Поддубный, В.В.Сытьков, Д.А.Северинов, Э.И.Алиева,
О.В.Щербакова, Е.В.Донская, В.А.Мучкина, К.Н.Толстов, П.А.Антощенко* 108
- Правила для авторов 115

Clinical Practice in Pediatrics

Journal of Federation of Pediatricians of CIS Countries and Global Initiative for Consensus in Pediatrics

Editor-in-Chief

A.V.Gorelov, Academician of RAS

Editor-in-Chief Emeritus

B.S.Kaganov, Corr. Member of RAS

Deputy Editors-in-Chief

A.I.Kamilov, Prof. (Uzbekistan) D.V.Pechkurov, Prof. (Russia)

M.Katz, Prof. (Israel) K.A.Uzakbaev, Prof. (Kyrgyzstan)

Secretaries

E.V.Mikhaylova, Prof. (Russia), S.V.Nikolaeva, PhD (Russia), N.G.Kolosova, PhD (Russia)

Editorial Board

V.A.Aksenova, Prof.

N.A.Geppe, Prof.

L.N.Mazankova, Prof.

N.M.Shvedova

A.V.Aleshkin, Prof.

S.K.Gorelyshev, Prof.

Yu.L.Mizernitsky, Prof.

T.V.Stroкова, Prof.

E.I.Alexeeva, Corr. Member of RAS

L.I.II'enko, Prof.

D.A.Morozov, Prof.

V.M.Studenikin, Prof.

E.I.Balabolkin, Corr. Member of RAS

E.P.Karpova, Prof.

D.Yu.Ovsyannikov

A.D.Tzaregorodtzev, Prof.

M.V.Degtyareva, Prof.

A.B.Kisilev, Prof.

V.A.Peterkova, Acad. of RAS

V.F.Uchaykin, Acad. of RAS

E.V.Doskina

A.I.Khavkin, Prof.

A.Yu.Razumovsky, Corr. Member of RAS

O.V.Zaitseva, Prof.

S.I.Erdes, Prof.

A.A.Korsunsky, Prof.

I.I.Ryumina, Prof.

I.N.Zakharova, Prof.

T.I.Garashchenko, Prof.

G.A.Lyskina, Prof.

A.N.Safronova

M.V.Zeigarnik

V.A.Malievskiy, Prof.

L.A.Shcheplyagina, Prof.

Editorial Council

Yu.G.Antipkin, Acad. of NAMS (Ukraine)

P.Hoyer, Prof. (Germany)

J.Ramet, Prof. (Belgium)

R.Azizkhan, Prof. (USA)

F.Jiao, Prof. (China)

N.E.Revenko, Prof. (Moldova)

Sh.Barak, Prof. (Israel)

E.S.Keshishyan, Prof. (Russia)

A.Rubinstein, Prof. (USA)

J.Bois-Ochoa, Prof. (Spain)

E.G.Kondurina, Prof. (Russia)

N.P.Shabalov, Prof. (Russia)

N.V.Bolotova, Prof. (Russia)

V.F.Lapshin, Prof. (Ukraine)

O.G.Shadrin, Prof. (Ukraine)

R.Z.Boranbaeva, Prof. (Kazakhstan)

Yu.V.Lobzin, Acad. of RAS (Russia)

A.Singhal, Prof. (UK)

G.N.Buslaeva, Prof. (Russia)

G.Sh.Maimerova, PhD (Kyrgyzstan)

E.P.Sitnikova, Prof. (Russia)

M.Caroli, Prof. (Italy)

A.A.Mamedov, Prof. (Russia)

N.V.Skripchenko, Prof. (Russia)

S.V.Churkin, Prof. (Russia)

A.Mazur, Prof. (Poland)

T.Stiris, Prof. (Norway)

R.Dagan, Prof. (Israel)

V.V.Meshcheryakov, Prof. (Russia)

A.Tenore, Prof. (USA)

S.A.Dikanbayeva, Prof. (Kazakhstan)

N.S.Morozova, PhD (Russia)

B.S.Tomar, Prof. (India)

A.T.Dzhumaev, Prof. (Kyrgyzstan)

R.V.Mostovenko (Ukraine)

A.Valiulis, Prof. (Lithuania)

M.Yu.Galaktionova, Prof. (Russia)

K.Paya, Prof. (Austria)

A.Vania, Prof. (Italy)

G.N.Golukhov, Corr. Member of RAS (Russia)

I.V.Poddubny, Prof. (Russia)

N.I.Vishnyakov, Prof. (Russia)

A.Grosman, Prof. (Argentina)

V.S.Polunin, Prof. (Russia)

K.U.Vil'chuk (Byelorussia)

N.D.Guliyev, Prof. (Azerbaijan)

N.V.Polunina, Corr. Member of RAS (Russia)

A.V.Vokhidov, Prof. (Tajikistan)

S.N.Puzin, Acad. of RAS (Russia)

Abstracting journal is indexed in the database Scopus, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO, and in the Russian Science Citation Index

Founder and Publisher
© «Dynasty» Publishing House



Editorial Office:
p/o box 229, G-19
Moscow, 119019, Russia

Phone: +7 495 660-6004
www.phdynasty.ru
e-mail: red@phdynasty.ru

Advertising Department:
Phone: +7 (495) 517 7055
e-mail: reklama@phdynasty.ru

Federation of Pediatricians of CIS Countries

Founders

M.Ya.Studenikin (Russia), E.M.Luk'yanova (Ukraine), Maydannik V.G. (Ukraine)

Founder and Honorary Chairman

B.S.Kaganov (Russia)

President

K.A.Uzakbaev (Kyrgyzstan)

Vice-Presidents (CIS Countries)

S.A.Dikanbaeva (Kazakhstan)
N.D.Guliev (Azerbaijan)
A.I.Kamilov (Uzbekistan)

N.V.Khaitovich (Ukraine)
G.Sh.Maimeroва (Kyrgyzstan)
Yu.L.Mizernitsky (Russia)

N.E.Revenko (Moldova)
K.U.Vil'chuk (Byelorussia)
A.V.Vokhidov (Tajikistan)

Chairman of Executive Committee

Yu.G.Antipkin (Ukraine)

Deputy Chairmen of Executive Committee

R.Z.Boranbaeva (Kazakhstan), N.A.Geppe (Russia)

Executive Committee

D.I.Akhmedova
I.I.Balabolkin
N.V.Bolotova
Yu.K.Bol'bot
G.N.Buslayeva
S.I.Erdes
T.I.Garashchenko
A.V.Gorelov

M.V.Degtyareva
E.D.Duka
I.I.Evsyukova
O.G.Ivan'ko
T.M.Klimenko
A.A.Korsunskiy
N.M.Korenev

T.A.Kryuchko
V.F.Lapshin
Yu.V.Lobzin
Z.N.Nabiyev
I.M.Osmanov
E.I.Prakhin
V.M.Rozinov

L.A.Shcheplyagina
P.L.Shcherbakov
G.A.Shulyak
N.V.Skripchenko
N.V.Strokova
A.V.Sukalo
E.A.Ulezko
O.V.Zaitseva

Secretary

A.N.Safronova

Global Initiative for Consensus in Pediatrics (CIP)

CIP Council

Manuel Katz
CIP President

Jose Ramet
Secretary General

Jose Boix Ochoa
Treasurer

Shimon Barak
Council Member

Stephen Berman
Council Member

Arnoldo Grosman
Council Member

Boris Kaganov
Council Member

Frank Oberklaid
Council Member

Usa Thisyakorn
Council Member

Scientific Coordinators

Jose Ramet
Chairman Scientific Committee

Shimon Barak
*VC Scientific Committee
Coordinator of Primary Care*

Leonard Bacharier
Coordinator Respiratory Diseases

Jose Boix-Ochoa
Coordinator Pediatric Surgery

Ron Dagan
Coordinator

Philippe Evrard
Coordinator Neurology

Donald Greydanus
Coordinator Adolescent & Sport

Infectious Diseases & Vaccines

Peter Hoyer
Coordinator Nephrology

Giuseppe Saggese
Coordinator Endocrinology

Arnoldo Grosman
Coordinator Medical Education

Fernando Stein
*Coordinator
Emergency & Intensive Care*

Tom Stiris
Coordinator Neonatology

Original Articles

Treatment of secondary hemophagocytic syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study <i>I.A.Kriulin, E.I.Alekseeva, I.Yu. Shilkrot, T.M.Dvoryakovskaya</i>	7
Screening of palatopharyngeal incoordination in mechanically ventilated critically ill infants <i>H.M.I.Youssef, A.R.Rezk, A.M.A.H.Mohamed, A.M.R.Salem, A.E.A.Mohamed</i>	20
New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid <i>I.N.Zakharova, N.G.Sugyan, O.A.Perminova, A.A.Globenko, A.V.Kapashin, M.I.Bagaeva</i>	28
Palliative medical care for children at the federal and regional levels: analysis of expert opinions and new challenges to the healthcare system <i>V.S.Stupak, A.A.Ishutin, L.S.Zolotareva, E.S.Feduleeva</i>	36
Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: prospects for use in children with infectious mononucleosis <i>L.A.Ikkes, A.A.Savchenko, G.P.Martinova, I.I.Gvozdev</i>	43
Features of clinical and laboratory changes in adolescents in the dynamics of novel coronavirus infection <i>O.O.Obukhova, T.I.Ryabichenko, G.A.Skosyreva, O.M.Gorbenko, E.P.Timofeeva, T.V.Kartseva, A.O.Izyumov</i>	52
Social influence on the desire to correct appearance among adolescents in Russia and other countries <i>O.S.Tretyakova, I.A.Sukhareva, N.V.Efremova, T.E.Girich</i>	60

Reviews

Gut-bone axis: current concepts of interactions <i>A.I.Khavkin, V.P.Novikova, A.Yu.Vashura, T.A.Kovtun</i>	66
Cardiac and vegetative manifestations of long-COVID in children <i>E.A.Degtyarova, A.V.Gorelov, H.Yu.Simonovskaya, E.P.Isaeva, M.A.Kufa, M.G.Kantemirova, A.S.Aleksandrova, V.I.Barskiy, A.S.Zakrevskij</i>	75
Cardiovascular risks in obese adolescents <i>E.B.Milner, N.V.Evdokimova, V.P.Novikova, A.I.Khavkin</i>	83

Clinical and Laboratory Observations

Novel approach to comprehensive diagnosis of intracranial hypertension in children with neuroinfections <i>Yu.P.Vasilieva, N.V.Skripchenko, A.V.Klimkin, M.A.Bedova, O.A.Levina</i>	90
--	----

Clinical Case Reports

Ectopic paraesophageal parathyroid adenoma: a case report of primary hyperparathyroidism in a child <i>D.A.Morozov, E.E.Petryaikina, A.P.Kurkin, O.G.Topilin, M.I.Ayrapetyan, I.G.Rybikina, A.A.Glazunov</i>	101
Appendicular peritonitis as a variant of Crohn's disease manifestation in children recovered from a novel coronavirus infection COVID-19 <i>V.P.Gavrilyuk, I.V.Podubny, V.V.Sytkov, D.A.Severinov, E.I.Alieva, O.V.Shcherbakova, E.V.Donskaya, V.A.Muchkina, K.N.Tolstov, P.A.Antoshchenko</i>	108
Instructions for Authors	115

Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования

И.А.Криулин^{1,2}, Е.И.Алексеева^{1,2,3}, И.Ю.Шилькрот^{3,4}, Т.М.Дворяковская^{1,2,3}

¹Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

³Ассоциация детских ревматологов, Москва, Российская Федерация;

⁴Национальная ассоциация негосударственных медицинских организаций, Москва, Российская Федерация

Обоснование. Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС) – жизнеугрожающее осложнение системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА, син.: юношеский артрит с системным началом). Своевременная терапия вГФС позволяет улучшить исход заболевания и уменьшить летальность. В настоящее время в мире накоплено мало сведений об эффективности терапии вГФС у пациентов с сЮИА, в том числе с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Цель. Оценить эффективность различных схем лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Пациенты и методы. В исследование включены 100 пациентов с вГФС на фоне сЮИА, проходивших обследование и лечение в ревматологическом отделении ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» (Москва) в период с августа 2010 г. по май 2021 г. Все пациенты соответствовали критериям установления диагноза сЮИА и вГФС. Эффективность различных схем терапии вГФС оценивалась в соответствии с критериями ответа на терапию и достижения неактивной стадии вГФС. Для изучения доли и длительности периода до развития рецидива вГФС (безрецидивного периода) после окончания его терапии, в том числе в условиях применения ГИБП для лечения сЮИА, был применен метод анализа дожития Каплана–Мейера. Доля безрецидивного дожития и длительность безрецидивного периода оценивались в течение 36 мес. у 79/100 пациентов (89/114 (78%) случаев вГФС).

Результаты. В ретроспективное исследование включены данные 100 пациентов, у которых зарегистрировано 114 случаев вГФС. В 84/114 (73%) случаях вГФС развился у пациентов, не получающих ГИБП («биологически наивные»), в 30/114 (26%) – на фоне терапии ГИБП («биологически не наивные»). Для лечения вГФС в 99/114 (87%) случаев применялась комбинированная терапия, включавшая внутривенное (дексаметазон 17,9 [10; 20] мг/м²/сутки или метилпреднизолон 12,1 [5; 20] мг/кг/сутки) и пероральное (преднизолон 0,9 [0,5; 2] мг/кг/сутки) введение глюкокортикостероидов (ГКС), а также циклоспорин (ЦиА) в дозе 4,5 [2; 7] мг/кг/сутки и иммуноглобулин человека нормальный (син.: иммуноглобулин для внутривенного введения; ВВИГ) в дозе 1,5 [0,3; 2] г/кг. В 24/114 (21%) случаев для лечения вГФС назначались ГИБП: в 11/114 (10%) – тоцилизумаб, в 8/114 (7%) – канакинумаб, в 5/114 (4%) – ритуксимаб. Гемофагоцитарный синдром купировался в 111/114 (97%) случаев, летальный исход зарегистрирован в 3/114 (3%) случаев.

Заключение. Ответ на терапию и достижение критериев неактивной стадии вГФС в наиболее короткие сроки были зарегистрированы при применении схемы лечения, включавшей внутривенное и пероральное введение ГКС, а также ЦиА и ВВИГ, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА. У «биологически наивных» пациентов ответ на терапию развивался быстрее, а доля и длительность безрецидивного дожития были достоверно больше, чем у «биологически не наивных».

Ключевые слова: вторичный гемофагоцитарный синдром, системный ювенильный идиопатический артрит, лечение, генно-инженерные биологические препараты

Для цитирования: Криулин И.А., Алексеева Е.И., Шилькрот И.Ю., Дворяковская Т.М. Лечение вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. Результаты когортного ретроспективного исследования. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 7–19. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-7-19

Для корреспонденции:

Криулин Иван Алексеевич, аспирант кафедры педиатрии и детской ревматологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2, стр. 1

Телефон: (499) 134-1494

E-mail: 79671819676@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-2370-3182

Статья поступила 24.09.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Ivan A. Kriulin, postgraduate student of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology of the N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 2/1 Lomonosovsky ave., Moscow, 119991, Russian Federation

Phone: (499) 134-1494

E-mail: 79671819676@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-2370-3182

The article was received 24.09.2022, accepted for publication 28.10.2022

Treatment of secondary hemophagocytic syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study

I.A.Kriulin^{1,2}, E.I.Alekseeva^{1,2,3}, I.Yu. Shilkrot^{3,4}, T.M.Dvoryakovskaya^{1,2,3}

¹National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

³Association of Pediatric Rheumatologists, Moscow, Russian Federation;

⁴National Association of Non-Governmental Medical Organizations, Moscow, Russian Federation

Secondary hemophagocytic syndrome (SHS) is a life-threatening complication of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA, syn.: systemic-onset juvenile idiopathic arthritis). Timely treatment of SHS can improve outcomes and reduce mortality rates. There has been little evidence worldwide on the effectiveness of therapy for SHS in patients with SJIA, including the use of genetically engineered biopharmaceutical drugs (GEBDs).

Objective. To evaluate the efficacy of different treatment regimens for SHS in patients with SJIA.

Patients and methods. This study included 100 patients with SJIA complicated by SHS who were examined and treated at the rheumatology department of the National Medical Research Center for Children's Health (Moscow) from August 2010 to May 2021. All patients met the criteria for SJIA and SHS diagnosis. The efficacy of different therapy regimens for SHS was assessed according to treatment response criteria and achievement of the clinically inactive status of SHS. The Kaplan-Meier survival analysis was used to investigate the proportion and duration of the period prior to SHS recurrence (relapse-free interval) after the end of therapy, including the use of GEBDs for the treatment of SJIA. The proportion of relapse-free survival cases and the duration of relapse-free interval were assessed within 36 months in 79 of 100 patients (89/114 (78%) SHS cases).

Results. Medical records of 100 patients with 114 cases of SHS were retrospectively studied. In 84/114 (73%) cases, SHS developed in patients not receiving GEBDs ("biologically naïve"), and in 30/114 (26%) cases, SHS developed against the background of GEBD therapy ("biologically non-naïve"). Combination therapy, which included intravenous (dexamethasone 17.9 [10; 20] mg/m²/day or methylprednisolone 12.1 [5; 20] mg/kg/day) and oral (prednisolone 0.9 [0.5; 2] mg/kg/day) glucocorticosteroids (GCs), as well as cyclosporine (CsA) at a dose of 4.5 [2; 7] mg/kg/day and normal human immunoglobulin (syn. intravenous immunoglobulin; IVIG) at a dose of 1.5 [0.3; 2] g/kg. In 24/114 (21%) cases, GEBDs were prescribed for the treatment of SHS: in 11 (10%) – tocilizumab, in 8 (7%) – canakinumab, and in 5 (4%) – rituximab. Hemophagocytic syndrome resolved in 111/114 (97%) cases, lethal outcome was registered in 3/114 (3%) cases.

Conclusion. Response to treatment and inactive SHS status achievement in the shortest possible time were recorded when using a treatment regimen that included intravenous and oral administration of GCs, as well as CsA and IVIG, regardless of the background use of GEBDs for the treatment of SJIA. In "biologically naïve" patients, response to treatment developed faster, and the proportion and duration of relapse-free interval were significantly greater than in "biologically non-naïve" patients.

Key words: secondary hemophagocytic syndrome, systemic juvenile idiopathic arthritis, treatment, genetically engineered biopharmaceutical drugs

For citation: Kriulin I.A., Alekseeva E.I., Shilkrot I.Yu., Dvoryakovskaya T.M. Treatment of secondary hemophagocytic syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(5): 7–19. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-7-19

Обоснование

Вторичный гемофагоцитарный синдром (вГФС, син.: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов) – осложнение системного ювенильного идиопатического артрита (сЮИА, син.: юношеский артрит с системным началом), которое является следствием неконтролируемой пролиферации Т-лимфоцитов и макрофагов в сочетании с цитолитической дисфункцией натуральных киллеров (NK-клетки) и CD8+ Т-лимфоцитов [1].

В основе патогенеза вГФС лежит неспособность цитолитических клеток (NK-клетки и CD8+ Т-лимфоциты) индуцировать апоптоз таргетных антигенпрезентирующих клеток, что приводит к длительному взаимодействию звеньев врожденного и приобретенного иммунитета и повышению концентрации провоспалительных цитокинов в крови (интерлейкина ИЛ-6, ИЛ-1, ИЛ-18, интерферон- γ (ИФН- γ)) [2, 3].

Вторичный ГФС проявляется фебрильной лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, лимфаденопатией, а также

повышением сывороточной концентрации ферритина, С-реактивного белка (СРБ), триглицеридов, активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), снижением числа тромбоцитов, лейкоцитов и эритроцитов в крови [4].

Для лечения первичного ГФС применяется протокол HLH-2004, который включает многоступенчатую патогенетическую терапию [1, 5]. Применение ряда препаратов из этого протокола (этопозид, высокие дозы метотрексата интратекально) у пациентов с вГФС при сЮИА малоэффективно и влечет за собой множество инфекционных осложнений [6]. В связи с этим летальность пациентов с вГФС по-прежнему остается высокой и составляет от 8 до 20% [7].

На сегодняшний день в мире накоплено недостаточно опыта по лечению вГФС у пациентов с сЮИА, в том числе с применением ГИБП.

Цель исследования. Оценить эффективность различных схем лечения вторичного гемофагоцитарного синдрома у пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом.

Пациенты и методы

Дизайн исследования

Проведено когортное ретроспективное исследование с оценкой эффективности различных схем лечения вГФС у пациентов с сЮИА.

Условия проведения исследования

Работа выполнена на базе Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» (НМИЦзд) Минздрава России, Москва, Российская Федерация (директор – д.м.н., профессор А.П.Фисенко), в специализированном ревматологическом отделении (зав. отделением – д.м.н., профессор, член-корр. РАН Е.И.Алексеева).

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в исследование

1. Установленный диагноз сЮИА.
2. Возраст от 2 до 18 лет.
3. Наличие признаков гемофагоцитарного синдрома по критериям диагностики Организации по проведению международных исследований в области детской ревматологии (PRINTO) [7].

Критерии невключения пациентов в исследование

1. Возраст младше 2 лет.
2. Подтвержденный диагноз первичного ГФС.
3. Беременность.

Критерии исключения пациентов из исследования

1. Развитие любого из критериев невключения в течение периода наблюдения.

Целевые показатели исследования

Эффективность различных схем лечения вГФС.

Достижение критериев ответа на терапию.

Достижение критериев неактивной стадии вГФС [5].

2. Доля пациентов с безрецидивным течением вГФС.
3. Длительность безрецидивного периода течения вГФС.

Статистические процедуры

Принципы расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистические методы

Статистическая обработка полученных данных выполнялась при помощи компьютерной программы IBM SPSS, версии 22.0.

Динамика считалась статистически достоверной при значении $p < 0,05$.

Для изучения длительности безрецидивного периода после достижения неактивной стадии вГФС был использован метод анализа дожития Каплана–Мейера.

Для оценки статистической значимости различий длительности безрецидивного периода в зависимости от схемы лечения использовали логранговый критерий Мантела–Кокса и критерий Бреслау.

Доля безрецидивного дожития и длительность безрецидивного периода оценивались в течение 36 мес. у 79/100 пациентов (89/114 (78%) случаев вГФС).

Критерии оценки эффективности терапии

Для оценки эффективности терапии вГФС использовались критерии достижения ответа на терапию и критерии неактивной стадии ГФС, описанные в консенсусе лечения

пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH-2004) [5].

Критерии достижения ответа на терапию включали: купирование лихорадки, уменьшение размеров селезенки, повышение числа тромбоцитов крови >100 тыс./мкл, нормализацию уровня фибриногена крови, снижение концентрации ферритина сыворотки крови на 25% [5].

Критерии неактивной стадии ГФС включали: отсутствие лихорадки, спленомегалии, цитопении (гемоглобин >90 г/л, тромбоциты >100 тыс./мкл, нейтрофилы $>0,5$ тыс./мкл), снижение сывороточной концентрации триглицеридов <3 ммоль/л, ферритина <500 нг/мл, нормализацию показателей цереброспинальной жидкости (при поражении центральной нервной системы) [5]. Динамику изменения клинико-лабораторных проявлений вГФС во всех группах пациентов оценивали на 0, 3, 7 и 14-е сутки после начала лечения.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет) (протокол №17-21 от 07.10.2021). При поступлении родители всех пациентов и пациенты в возрасте старше 15 лет предоставили письменное информированное согласие, позволяющее использовать результаты обследования и лечения в научных целях.

Результаты

Общая характеристика пациентов

В ретроспективное исследование включены 100 пациентов с сЮИА и вГФС, из них 51 (51%) девочка и 49 (49%) мальчиков. У 100 пациентов зарегистрировано 114 случаев вГФС. Все пациенты лечились в ревматологическом отделении НМИЦзд с августа 2010 г. по май 2021 г.

Клиническая и лабораторная характеристика пациентов с вГФС представлена в ранее опубликованной статье [8].

Все случаи вГФС ($n = 114$) в нашем исследовании были разделены на «биологически наивные», развившиеся у пациентов, не получающих ГИБП ($n = 84$), и «биологически не наивные», развившиеся у пациентов, получающих ГИБП ($n = 30$): в 20/114 (18%) случаев – канакинумаб, в 7/114 (5%) – тоцилизумаб, в 2/114 (2%) – этанерцепт, в 1/114 (1%) – адалимумаб.

Лечение всех пациентов с вГФС было поликомпонентным и включало применение глюкокортикостероидов (ГКС), иммунодепрессантов, иммуноглобулина для внутривенного введения (ВВИГ) и ГИБП.

ГКС для внутривенного введения (дексаметазон в 69/114 (61%) случаев, метилпреднизолон – в 30/114 (26%)) назначались в 99/114 (87%) случаев вГФС. Дексаметазон применялся внутривенно в два введения в дозе 17,9 [10; 20] мг/м²/сутки, метилпреднизолон – в дозе 12,1 [5; 20] мг/кг/сутки в виде внутривенной инфузии в течение 3–5 дней. ГКС для перорального приема ((преднизолон в дозе 0,9 [0,5; 2] мг/кг/сутки (максимальная доза 60 мг/сутки)) применялись в 63/114 (55%) случаев; циклоспорин – в 79/114 (69%) (в 65% – перорально в дозе 4,5 [2; 7] мг/кг/сутки в два прие-

ма, каждые 12 ч, в 4% – парентерально в дозе 5 мг/сутки внутривенно в два введения). В 64/114 (56%) случаев вГФС для лечения вГФС применялся ВВИГ в дозе 1,5 [0,3; 2] г/кг/курс в виде продленной внутривенной инфузии.

В 24/114 (21%) случаев для лечения вГФС использовались ГИБП, из них в 11/114 (10%) – тоцилизумаб, в 8/114 (7%) – канакинумаб, в 5/114 (4%) – ритуксимаб. Тоцилизумаб назначался в дозе 8 или 12 мг/кг (в зависимости от веса пациента) внутривенно однократно; канакинумаб – 4 мг/кг подкожно однократно, ритуксимаб – 375 мг/м² поверхности тела внутривенно 1 раз в неделю в течение 4 последовательных недель. Терапия ритуксимабом в 3/114 (2,5%) случаев вГФС применялась у пациентов, инфицированных *Herpesviridae*.

Исходы вГФС в исследуемой когорте пациентов включали: полное купирование гемофагоцитарного синдрома в 111/114 (97%) случаев, летальный исход – в 3/114 (3%).

После купирования вГФС для лечения сЮИА в 111/114 (97%) случаев была инициирована или продолжена терапия ГИБП: в 76/111 (68%) случаев тоцилизумабом, в 28/111 (25%) – канакинумабом, в 3/111 (3%) – ритуксимабом. В 1/111 (1%) – был назначен блокатор янус-киназ тофацитиниб. В 3/111 (3%) случаев терапия ГИБП не назначалась, применялись ГКС и иммунодепрессанты.

Средняя длительность безрецидивного периода для всех пациентов составила 32,01 ± 0,11 мес. (95%-й доверительный интервал (ДИ): 11,35–11,79); у «биологически наивных» пациентов – 35,53 ± 0,47 мес., что было достоверно больше, чем у «биологически не наивных» пациентов (21,86 ± 3,17 мес., $p < 0,001$).

Оценка эффективности различных схем лечения вГФС

Оценка эффективности терапии вГФС проводилась на основании критериев достижения ответа на терапию и критериев неактивной стадии ГФС, описанных в консенсусе лечения пациентов с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом [5].

В нашем исследовании 84/114 (74%) случаев вГФС зарегистрированы у «биологически наивных» пациентов.

Схемы терапии этой когорты пациентов представлены в табл. 1.

Наиболее часто для терапии вГФС применялись схемы, включавшие внутривенное введение ГКС в комбинации с циклоспорином (ЦиА), ВВИГ, в сочетании с пероральным введением ГКС или без него (табл. 1).

В 15 (17,8%) случаях для лечения вГФС применялись ГИБП (табл. 1).

Анализ эффективности различных схем лечения вГФС показал, что при применении ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ критерии ответа на терапию и критерии неактивной стадии ГФС были достигнуты в наиболее короткие сроки – через 3,5 (2,25; 6,5) и 11,7 (7,5; 21,75) дня соответственно (табл. 1).

Несколько позже, но также в сроки менее 7 дней был достигнут ответ при применении схем, включавших внутривенное введение ГКС и ЦиА (медиана – 4 дня); внутривенное и пероральное введение ГКС в сочетании с ВВИГ (медиана – 4,8 дня). Разница в эффективности различных схем лечения вГФС была статистически не достоверной (табл. 1). Динамика маркеров вГФС на фоне применения различных схем

Таблица 1. Достижение критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС у «биологически наивных» пациентов (n = 84)
Table 1. Response to treatment and inactive SHS status achievement in “biologically naive” patients (n = 84)

Схема / Treatment regimen	Случаи вГФС, абс. (%) / SHS cases, abs. (%)	Медиана времени достижения критериев ответа на терапию, дни (25%; 75%) [min; max] / Median treatment response time, days (25%; 75%) [min; max]	Медиана времени достижения критериев неактивной стадии ГФС, дни (25%; 75%) [min; max] / Median time to achieve inactive SHS status, days (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ / ivGCs + CsA + IVIG	15 (17%)	4,8 (3,75; 6,5) [3; 9]	13,2 (12; 25,5) [11; 27]	0,7958
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os	12 (14%)	3,5 (2,25; 6,5) [2; 7]	11,7 (7,5; 21,75) [6; 24]	0,3410
ГКС в/в + ЦиА / ivGCs + CsA	12 (14%)	4 (3,75; 7,25) [3; 8]	15,3 (14,5; 20,75) [13; 23]	0,7008
ГКС в/в + ВВИГ / ivGCs + IVIG	8 (10%)	9,1 (7,5; 11,25) [5; 12]	15,5 (14; 20,5) [12; 25]	0,2147
Монотерапия тоцилизумабом / Tocilizumab monotherapy	6 (7%)	4,5 (3,25; 5) [3; 7]	13,5 (12,25; 18,5) [8; 27]	0,1137
ГКС в/в + ЦиА + ГКС per os / ivGCs + CsA + oral GCs per os	6 (7%)	8,5 (7,5; 9) [6; 10]	14,5 (12; 16,75) [11; 18]	0,5735
ЦиА + ГКС per os / CsA + oral GCs per os	4 (5%)	9,8 (8; 10,25) [8; 14]	18,5 (13,75; 23,25) [7; 21]	0,2677
ГКС в/в + тоцилизумаб / ivGCs + tocilizumab	4 (5%)	8 (7; 8) [7; 11]	14 (13; 16) [10; 16]	0,5064
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС per os + канакинумаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs + canakinumab	4 (5%)	8,8 (6,25; 10,5) [4; 15]	19 (12,75; 23,75) [6; 35]	0,6802
ГКС per os / oral GCs per os	3 (3,5%)	10,6 (10; 11,5) [9; 12]	13,3 (11,5; 15,5) [9; 17]	0,5385
ГКС в/в + ЦиА / ivGCs + CsA	3 (3,5%)	10 (7,5; 12) [6; 15]	12 (10; 14,5) [7; 16]	0,1869
ГКС в/в + ГКС per os / ivGCs + oral GCs per os	3 (3,5%)	11,6 (9; 14) [7; 17]	15 (13; 17,5) [10; 19]	0,6812
ГКС в/в + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + IVIG + oral GCs per os	3 (3,5%)	9,3 (8; 11) [6; 12]	11 (10; 11,5) [10; 13]	0,2315
ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС per os + ритуксимаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs + rituximab	1 (2%)	н/п	н/п	н/п
Всего / Total	84/114	6,5 (2,75; 14,5)	14,4 (8,75; 22,25)	

Здесь и далее: ГКС – глюкокортикостероиды, ЦиА – циклоспорин, ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины (иммуноглобулин человека нормальный), ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, н/п – не применимо.

Hereinafter: GCs – glucocorticosteroids, CsA – cyclosporine, IVIG – intravenous immunoglobulin (normal human immunoglobulin), GEBDs – genetically engineered biopharmaceutical drugs, n/a – not applicable.

Таблица 2. Достижение критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС у «биологически не наивных» пациентов (n = 30)
Table 2. Response to treatment and inactive SHS status achievement in "biologically non-naïve" patients (n = 30)

Схема / Treatment regimen	Случаи вГФС, абс. (%) / SHS cases, abs. (%)	Медиана времени достижения критериев ответа на терапию, дни (25%; 75%) [min; max] / Median treatment response time, days (25%; 75%) [min; max]	Медиана времени достижения критериев неактивной стадии вГФС, дни (25%; 75%) [min; max] / Median time to achieve inactive SHS status, days (25%; 75%) [min; max]	p
ГКС в/в + ЦИА + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os	9 (30%)	6,4 (5,75; 8,5) [5; 10]	18,2 (17,5; 20,25) [15; 21]	0,7903
ГКС в/в + ЦИА + ВВИГ + ГКС per os + канакинумаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs + canakinumab	4 (13%)	8,5 (7; 10,5) [4; 12]	15 (9,75; 19,25) [9; 23]	0,1534
ГКС в/в + ЦИА + ВВИГ + ГКС per os + ритуксимаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs + rituximab	4 (13%)	10 (6,75; 12,75) [6; 15]	33,5 (32,75; 34,25) [32; 35]	0,1291
ГКС в/в + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + IVIG + oral GCs per os	3 (10%)	8,3 (8; 9) [7; 9]	23 (21,5; 25) [19; 26]	0,6120
ГКС в/в + ГКС per os / ivGCs + oral GCs per os	3 (10%)	12 (10; 13,5) [9; 16]	26 (18,5; 31,5) [15; 41]	0,4984
ГКС в/в + ЦИА + ГКС per os / ivGCs + CsA + oral GCs per os	2 (7,5%)	12 (10; 14) [8; 16]	27,5 (20,75; 22,25) [20; 35]	0,8270
ГКС в/в + ЦИА / ivGCs + CsA	2 (7,5%)	15,5 (13,25; 17,75) [11; 20]	29,5 (24,25; 34,75) [19; 40]	0,2124
ГКС в/в + ЦИА + тоцилизумаб / ivGCs + CsA + tocilizumab	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
ВВИГ + ГКС per os / IVIG + oral GCs per os	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
ЦИА + ГКС per os / CsA + oral GCs per os	1 (3%)	н/п	н/п	н/п
Всего / Total	30/114	9,13 (7,75; 12,5)	22,3 (15,5; 26,5)	

Таблица 3. Достижение критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС в общей когорте пациентов с сЮИА (n = 114)
Table 3. Response to treatment and inactive SHS status achievement in the total cohort of patients with SJIA (n = 114)

Случаи вГФС / SJIA cases	Медиана времени достижения критериев ответа на терапию, дни (25%; 75%) / Median treatment response time, days (25%; 75%)	Медиана времени достижения критериев неактивной стадии вГФС, дни (25%; 75%) / Median time to achieve inactive SHS status, days (25%; 75%)	p
Биологически наивные / Biologically naïve patients	6,5 (2,75; 14,5)	14,4 (8,75; 22,25)	> 0,005
Биологически не наивные / Biologically non-naïve patients	9,13 (7,75; 12,5)	22,3 (15,5; 26,5)	
Все / Total	7,4 (5,25; 14,5)	16,9 (11,75; 20,75)	

терапии у «биологически наивных» пациентов представлена в приложении 1.

В нашем исследовании 30/114 (74%) случаев вГФС зарегистрированы у «биологически не наивных» пациентов на фоне лечения ГИБП: у 7/30 (23%) – тоцилизумабом, у 20/30 (67%) – канакинумабом, у 2/30 (7%) – этанерцептом, у 1/30 (3%) – адалимумабом.

Так же как у «биологически наивных» пациентов, в наиболее короткие сроки по сравнению с другими схемами лечения терапевтический ответ был достигнут при применении схемы, включавшей ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦИА и ВВИГ. Достижение критериев ответа на терапию зарегистрировано через 6,4 (5,75; 48,5) дня, критериев неактивной стадии вГФС – через 18,2 (17,5; 20,25) дня (табл. 2).

Динамика маркеров вГФС на фоне применения различных схем терапии у пациентов, получавших ГИБП, представлена в приложении 2.

В общей когорте пациентов (n = 114) критерии ответа на терапию и критерии неактивной стадии вГФС на фоне применения всех схем лечения были достигнуты через 7,4 (5,25; 14,5) и 16,9 (11,75; 20,75) дня соответственно (табл. 3).

В «биологически наивных» случаях медиана времени достижения критериев ответа на терапию и критериев неактивной стадии вГФС составила 6,5 (2,75; 14,5) и 14,4 (8,75; 22,25) дня соответственно и была меньше, чем у «биологически не наивных» пациентов, у которых целевые показате-

ли были достигнуты в более поздние сроки – через 9,13 (7,75; 12,5) и 22,3 (15,5; 26,5) дня соответственно. Однако разница между группами была статистически не значимой (табл. 3).

Оценка безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС

Доля и длительность периода безрецидивного дожития оценивались в 89/114 случаях, у 79/100 пациентов с ЮИА.



Рис. 1. Кривая Каплана–Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов после завершения лечения вГФС.

Fig. 1. The Kaplan–Meier curve for relapse-free survival in patients after the end of SHS treatment.

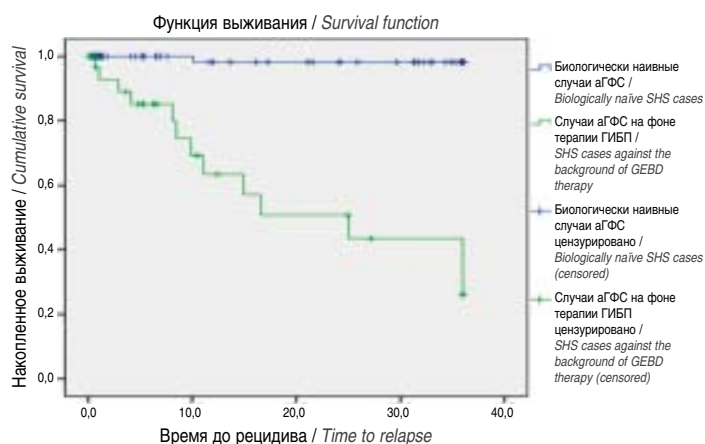


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения лечения вГФС.

Fig. 2. The Kaplan–Meier curves for relapse-free survival in patients with SJIA after the end of SHS treatment.

Доля безрецидивного дожития среди пациентов с ЮИА после завершения терапии вГФС

Доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в общей группе пациентов с вГФС составила 87,7% (рис. 1); у «биологически наивных» – 98,8%, у «биологически не наивных» – 59,4% (рис. 2).

Доля цензурированных случаев безрецидивного дожития в группе «биологически наивных» пациентов без применения ГИБП составила 87,5%, в случаях лечения «биологически наивного» вГФС тоцилизумабом – 85,7% (рис. 3). Наихудшие результаты получены в группе пациентов, у которых вГФС развился на фоне терапии канакинумабом – только 40% случаев были цензурированы, т.е. не имели рецидива по итогам наблюдения в течение 36 мес. (рис. 3).

Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА после завершения терапии вГФС

Средняя длительность безрецидивного периода для всех пациентов составила $32,01 \pm 0,11$ мес. (95% ДИ: 11,35–11,79), у «биологически наивных» пациентов – $35,53 \pm 0,47$ мес. и была достоверно больше, чем у пациентов, у которых вГФС развился на фоне применения ГИБП ($21,86 \pm 3,17$ мес., $p < 0,001$) (табл. 4).

Отсутствие рецидивов наблюдалось у «биологически наивных» пациентов, у которых для лечения вГФС применялись тоцилизумаб или канакинумаб, а также у пациента, у которого вГФС развился на фоне лечения канакинумабом, а в его терапии использовался тоцилизумаб (табл. 5, рис. 3). Длительность безрецидивного периода у этих пациентов была

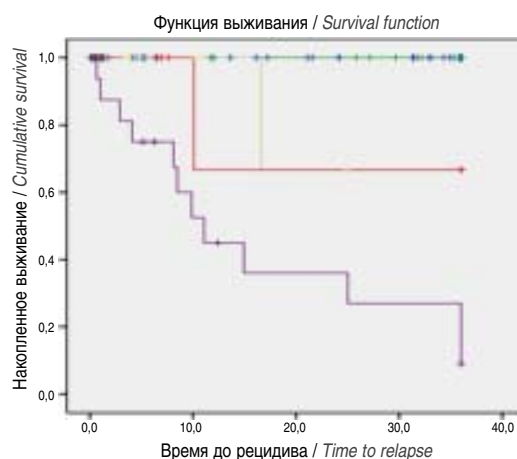


Рис. 3. Кривые Каплана–Мейера оценки функции безрецидивного дожития пациентов с сЮИА в зависимости от схем лечения вГФС.

Fig. 3. The Kaplan–Meier curves for relapse-free survival in patients with SJIA depending on the SHS treatment regimen.

достоверно дольше, чем у других подгрупп больных сЮИА с вГФС (табл. 5, рис. 3).

В 66/84 (79%) случаев «биологически наивного» вГФС, при которых в схему терапии не включались ГИБП, рецидивы зарегистрированы в среднем через $27,37 \pm 7,05$ мес. (табл. 5, рис. 3).

Наименьший период безрецидивного дожития зарегистрирован у пациентов, у которых вГФС развился на фоне лечения канакинумабом, а в терапии применялись пероральные и внутривенные ГКС, ЦиА и ВВИГ ($n = 9$), длительность безрецидивного периода была статистически достоверно меньше, чем в остальных подгруппах пациентов, и составила $16,68 \pm 3,75$ мес. (табл. 5, рис. 3).

Из 89/114 (78%) случаев вГФС (79/100 (79%) пациентов), которые наблюдались в течение 36 мес., зарегистрировано 14 случаев рецидива у 9 пациентов, из них у 6 – однократный, у 3 – неоднократный. Из 3 пациентов, у которых рецидив был неоднократным, у двоих развились 3 рецидива вГФС, у одного – 2 рецидива; 11/14 (79%) случаев рецидивов зарегистрированы на фоне планового применения канаки-

Таблица 4. Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА по методу Каплана–Мейера после завершения лечения вГФС

Table 4. Relapse-free interval in patients with SJIA according to the Kaplan–Meier survival analysis after the end of SHS treatment

Случаи вГФС / SHS cases	Среднее время безрецидивного дожития, мес. / Mean relapse-free interval, months				p
	Оценка / Score	Ст. ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI		
			нижняя граница / lower bound	верхняя граница / upper bound	
Биологически наивные / Biologically naive patients (n = 80)	35,53	0,47	34,61	36,44	
Биологически не наивные / Biologically non-naive patients (n = 9)	21,84	3,17	15,62	28,07	<0,001
Все / Total (n = 89)	32,01	1,12	29,81	34,21	

Таблица 5. Длительность безрецидивного дожития пациентов с сЮИА по методу Каплана–Мейера в зависимости от схем лечения ВГФС
 Table 5. Relapse-free interval in patients with SJIA according to the Kaplan–Meier survival analysis depending on the SHS treatment regimen

№	Схемы лечения при биологически наивном и биологически не наивном ВГФС / Treatment regimens for biologically naïve and biologically non-naïve SHS	Оценка / Score	Среднее время безрецидивного дожития, мес. / Mean relapse-free interval, months		p
			Ст. ошибка / Standard deviation	95% ДИ / 95% CI	
			нижняя граница / lower bound	верхняя граница / upper bound	
1.	«Биологически наивный» ВГФС + ТОЦ (n = 10) Biologically naïve SHS + tocilizumab (n = 10)	36,00	0,00	–	
2.	«Биологический наивный» ВГФС + КАН (n = 4) Biologically naïve SHS + canakinumab (n = 4)	36,00	0,00	–	
3.	«Биологически не наивный» + ТОЦ (n = 1) Biologically non-naïve SHS + tocilizumab (n = 1)	29,53	5,28	19,18	$p_{1-3} < 0,001$
4.	«Биологически не наивный» + КАН (n = 4) Biologically non-naïve SHS + canakinumab (n = 4)	16,68	3,75	9,34	$p_{1-4} < 0,001$
5.	«Биологически не наивный» + ритуксимаб (n = 4) Biologically non-naïve SHS + rituximab (n = 4)	36,00	0,00	–	$p_{1-6} < 0,001$
6.	«Биологически наивный» ВГФС без применения ГИБП (n = 66) Biologically naïve SHS without GEBDs (n = 66)	27,37	7,05	13,55	$p_{2-4} = 0,003$

ТОЦ – ???
КАН – ???

нумаба, 2/14 (14%) – тоцилизумаба, 1/14 (7%) – в условиях применения иммунодепрессанта без терапии ГИБП.

Медиана длительности безрецидивного периода в этой когорте пациентов составила 11,25 [5,7; 17,0] мес.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В исследуемой когорте пациентов на фоне применения различных схем терапии вторичный гемофагоцитарный синдром купировался в 111/114 (97%) случаев, летальный исход был зарегистрирован в 3/114 (3%) случаев.

Ответ на терапию и достижение критериев неактивной стадии ГФС в наиболее короткие сроки были зарегистрированы при применении схемы лечения, включавшей внутривенное и пероральное введение ГКС, а также ЦиА и ВВИГ, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА. У «биологически наивных» пациентов ответ на терапию развивался быстрее, а доля и длительность безрецидивного дожития были достоверно больше, чем у «биологически не наивных».

Ограничения исследования

Анализ эффективности проведенной терапии ВГФС у всех пациентов с сЮИА осуществлялся ретроспективно на основании медицинской документации, данных, полученных из электронных медицинских карт, качество которых может вызвать обоснованные сомнения. Отсутствие данных часто является ограничением для использования медицинских записей.

Для повышения уровня достоверности исследования целесообразно продолжить изучение эффективности различных схем терапии, в том числе эффективности применения ГИБП, у большего числа пациентов с ВГФС на фоне сЮИА в рамках контролируемых исследований.

Интерпретация результатов исследования

Вторичный ГФС – жизнеугрожающее осложнение сЮИА, в связи с чем терапия этого состояния является ключевой

проблемой в детской ревматологии [4]. Так как плацебо-контролируемые рандомизированные исследования эффективности терапии ВГФС проводить невозможно, тактика лечения этих пациентов зачастую эмпирическая и основана на накопленном опыте клинических центров [9].

Существующий протокол лечения первичного ГФС – HLH-2004 – в настоящее время частично применяется в терапии ВГФС у пациентов с сЮИА. Однако применение этопозида и метотрексата интратекально сопровождается большим количеством побочных эффектов и инфекционных осложнений [6].

Стратегия ведения пациентов с ГФС различной этиологии, в том числе развившегося на фоне ревматических заболеваний, представленная в систематическом обзоре L.A.Henderson et al. (2020) и Shunli Tang et al. (2021), включает раннее начало терапии и применение ГКС в комбинации с ЦиА и ВВИГ в качестве схемы первого выбора [10, 11].

Применение комбинации этих лекарственных препаратов основывается на том, что ГФС – прогрессирующий гипервоспалительный синдром, который приводит к быстрому развитию полиорганной недостаточности, что требует проведения агрессивной противовоспалительной и иммуносупрессивной терапии на ранних стадиях [12].

Терапия ГКС в высоких дозах обеспечивает быстрое противовоспалительное, противошоковое, антиоксидантное и иммунодепрессивное действие за счет подавления функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, торможения синтеза ИЛ-1, ИЛ-2, ИФН- γ (одних из основных цитокинов, участвующих в развитии ГФС); угнетения высвобождения эозинофилами медиаторов воспаления; индукции образования липокортинов и уменьшения количества тучных клеток, вырабатывающих гиалуроновую кислоту; уменьшения проницаемости капилляров; стабилизации клеточных мембран и мембран органелл (особенно лизосомальных); уменьшения проницаемости капилляров [10].

Одним из ключевых механизмов развития ГФС является продленная активация Т-лимфоцитов, в результате которой они продуцируют избыток ИФН- γ , который, в свою очередь,

является основным сигналом активации моноцитов/макрофагов, что является основанием для включения в схему лечения селективного иммунодепрессанта циклоспорина, который на клеточном уровне подавляет образование и высвобождение лимфокинов, включая ИЛ-2 (фактор роста Т-лимфоцитов), блокирует лимфоциты в состоянии покоя в фазе G0 или G1 клеточного цикла и подавляет антиген-зависимое высвобождение лимфокинов активированными Т-лимфоцитами [2].

Применение высокодозного ВВИГ дополняет противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГКС и ЦиА за счет нейтрализации суперантигенов (доказана способность ВВИГ снижать суперантиген-опосредованную активацию и клональную экспансию цитотоксических Т-лимфоцитов); ингибирования комплемента и предупреждения формирования мембранолитического атакующего комплекса; регуляции продукции цитокинов (ВВИГ содержат естественные нейтрализующие антитела к цитокинам и их рецепторам) и др. [13].

В нашем исследовании ГКС были препаратами первого выбора для лечения подавляющего большинства случаев вГФС: в 87% случаев применялись пульс-терапия метилпреднизолоном или внутривенное введение дексаметазона, в 55% – пероральный прием ГКС. Циклоспорин и ВВИГ применялись в 70 и 56% случаев вГФС соответственно. Сочетание всех 4 лекарственных препаратов – у 1/3 пациентов.

Анализ результатов применения всех терапевтических опций в когорте детей с сЮИА ($n = 100$) показал, что вГФС купировался у 97/100 (97%) больных в среднем через 16,9 дня. У 3 (3%) пациентов купировать ГФС не удалось, и у них развился летальный исход.

Наиболее эффективной стартовой схемой при лечении всех пациентов с вГФС, вне зависимости от фонового применения ГИБП для лечения сЮИА, хотя статистически и не значимо, была схема, включавшая ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ. Применение схемы, включавшей ГКС для внутривенного введения, ЦиА и ВВИГ без ГКС для перорального приема, в соответствии с международными рекомендациями сопровождалось более поздним развитием эффекта [14].

В нашем исследовании 84/114 случаев вГФС развились у пациентов, не получающих ГИБП («биологически наивных»), а 30/114 – у «биологически не наивных» пациентов, получающих ГИБП. Анализ результатов лечения показал, что скорость достижения эффекта – критериев ответа на терапию и неактивной стадии вГФС – у «биологически наивных» пациентов была выше, чем у «биологически не наивных», хотя разница была статистически не достоверной. Более быстрый терапевтический эффект у «биологически наивных» пациентов может быть связан с более выраженной клинической картиной вГФС и соответственно с более ранним началом терапии, чем у пациентов, не получающих ГИБП [11]. Данных о сравнительной эффективности применения комбинации ГКС с ЦиА и ВВИГ у «биологически наивных» и «биологически не наивных» пациентов с вГФС на фоне сЮИА в доступной нам литературе мы не встретили.

Гиперцитокинемия, которая является следствием активации механизмов врожденного и приобретенного иммуните-

та, играет ведущую роль в развитии гипервоспалительной реакции у пациентов с сЮИА [15]. При развитии вГФС происходит дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: ИЛ-1, -2, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -17, -18, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли- α , ИФН- γ -индуцируемого белка 10, ИФН- α и ИФН- β , а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [1].

ИЛ-1 – один из центральных провоспалительных цитокинов, гиперпродукция которого «запускает» ГФС. Имеется две формы цитокина: ИЛ-1 α и ИЛ-1 β . Доминирующей формой у человека является ИЛ-1 β . Биологические свойства ИЛ-1 α и ИЛ-1 β сходны. ИЛ-1 β регулирует воспалительные и иммунные процессы, стимулирует пролиферацию Т- и В-лимфоцитов, синтез других цитокинов, синтез гепатоцитами белков острой фазы, является мощным пирогеном, вызывая развитие гипервоспалительной реакции при вГФС [15]. С гиперпродукцией ИЛ-1 β связывают развитие цитопении, коагулопатии (тромбоцитопения, гипофибриногенемия, повышение уровня D- димера крови), гепатита (повышение активности ЛДГ, АСТ, АЛТ сыворотки крови), активации макрофагов/гепатоцитов (значительное повышение концентрации ферритина сыворотки крови) [16].

Учитывая, что ИЛ-1 β играет одну из центральных ролей в развитии ГФС, применение ингибиторов ИЛ-1 может быть перспективной терапевтической опцией для лечения этого фатального осложнения [12].

L.A.Monteagudo et al. (2020) проведено одномоментное исследование эффективности применения моноклональных антител к рецептору ИЛ-1RA анакинры внутривенно у пациентов с ГФС ($n = 5$) [17]. Всем пациентам проводилась пульс-терапия метилпреднизолоном, назначался циклоспорин, с последующим введением анакинры внутривенно в высоких дозах – 400 мг (0,25 мг/кг/ч) ($n = 1$), 2400 мг (1,5–2 мг/кг/ч) ($n = 3$) и 1200 мг ($n = 1$). В результате у 4 из 5 пациентов была достигнута полная ремиссия вГФС. После достижения ремиссии 1 пациенту была продолжена терапия анакинрой в стандартной дозе 2 мг/кг ежедневно и 3 пациента были «переключены» на терапию моноклональными антителами к ИЛ-1 β канакинумабом [17].

В проведенном нами исследовании с целью купирования вГФС в 8/114 (7%) случаев применялось моноклональное антитело к ИЛ-1 β канакинумаб: в 4/114 (3,5%) случаев «биологически наивного» вГФС, в 4/114 (3,5%) – «биологически не наивного», развившегося на фоне терапии тоцилизумабом. До применения канакинумаба всем пациентам проводилась терапия ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ. Однако эффект терапии был не стойким. После включения в схему лечения канакинумаба вГФС купировался у 6/8 пациентов, у 2/8 купировать вГФС не удалось и он завершился летальным исходом.

Необходимо отметить, что вГФС может развиваться на фоне лечения ГИБП (тоцилизумабом, канакинумабом, анакинрой), но может быть купирован и их применением [18].

В нашем исследовании включение канакинумаба в схему лечения обеспечило достижение неактивной стадии в 6 случаях вГФС, резистентного к терапии ГКС, ЦиА и ВВИГ,

с другой стороны, 20/30 случаев «биологически не наивно-го» вГФС развились на фоне терапии канакинумабом, который мы вынуждены были отменить, а для лечения ГФС применять комбинацию ГКС, ЦиА и ВВИГ. Наши наблюдения совпадают с данными Grant S. Schuler et al. (2018) о том, что терапия ГИБП сЮИА, в том числе канакинумабом, не является гарантией неразвития вГФС [19].

Ингибирование рецептора ИЛ-6 может быть еще одной из возможных терапевтических опций для лечения вГФС [9].

Системные эффекты ИЛ-6 обеспечивают активацию гипоталамо-гипофизарной системы, усиление термогенеза и развитие лихорадки; формирование острофазового ответа, характеризующегося гиперпродукцией СРБ, амилоида А, гепсидина, фибриногена, ферритина, что приводит к развитию гипервоспалительной реакции [1].

В нашем исследовании в острый период вГФС моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб) применялись в 10/114 (9%) случаев вГФС, развившегося у «биологически наивных» пациентов, и в 1/114 (0,8%) – на фоне терапии ГИБП (канакинумаб).

Особый интерес представляют результаты применения тоцилизумаба в качестве монотерапии вГФС у 6 «биологически наивных» пациентов, 2 из которых получали в качестве фоновой терапии метотрексат, 1 – азатиоприн, 1 – лефлуномид, а 2 пациента иммунодепрессантами не лечились. Достижение критериев ответа на терапию вГФС после проведения однократной инфузии тоцилизумаба зарегистрировано в среднем через 4,5 [3,25; 5,0] дня, а критериев неактивной стадии – через 13,5 [12,25; 18,5] дня. Исходом всех случаев вГФС в данной когорте являлась ремиссия. Анализ особенностей течения вГФС показал, что у этих пациентов наблюдались фебрильная лихорадка, повышение концентрации ферритина сыворотки крови максимально до 2699,7 нг/мл, минимально до 940,77 нг/мл, отсутствовали цитопения, гипофибриногенемия, повышение активности ЛДГ, отмечались незначительная гипертриглицеридемия и умеренное повышение активности АСТ сыворотки крови (максимально до 58 Ед/л).

Высокая эффективность монотерапии тоцилизумабом без применения ГКС, ЦиА, ВВИГ у этих пациентов может быть связана с умеренной степенью активности вГФС и отсутствием жизнеугрожающих проявлений, таких как цитопения, гепатит, коагулопатия. Данных об эффективности монотерапии тоцилизумабом вГФС у пациентов с сЮИА мы не встретили, при этом тоцилизумаб включен в рекомендации по лечению ГФС у пациентов, резистентных к терапии ГКС, ЦиА и ВВИГ [14].

У пациентов с сЮИА триггерными факторами вГФС нередко являются вирусы из группы *Herpesviridae*, в том числе вирус Эпштейна–Барр [20]. В качестве ГИБП первого выбора для лечения вГФС в этих случаях рекомендуется моноклональное антитело к CD20⁺ В-лимфоцитам – ритуксимаб [18]. В нашем исследовании ритуксимаб был включен в схему лечения 5 случаев вГФС, в 3 случаях в крови выявлена ДНК вирусов семейства *Herpesviridae* (в 2 – цитомегаловирус, в 1 случае – вирус герпеса 6-го типа). Всем пациентам до назначения ритуксимаба применялась схема, включавшая ГКС для внутривенного и перорального введения, ЦиА и ВВИГ

в комбинации с противовирусной терапией у инфицированных детей. Однако у всех пациентов эта схема была не эффективна. Включение в схему терапии ритуксимаба в 4/5 случаев (у 2 инфицированных *Herpesviridae*, у 1 неинфицированного) обеспечило достижение неактивной стадии вГФС, в 1/5 случаев зарегистрирован летальный исход.

Купирование эпизода вГФС не является гарантией отсутствия его рецидива/рецидивов в будущем, которые часто не зависят от проводимой терапии и стадии заболевания – ремиссия/обострение. Риск развития рецидива вГФС после его купирования, по данным мировой литературы, крайне высок [21].

В нашем исследовании в течение 36 мес. после завершения терапии эпизода вГФС и достижения его неактивной стадии у 79/100 пациентов (89/114 случаев вГФС) анализировались частота рецидивов и длительность безрецидивного периода.

Результаты анализа показали, что в «биологически наивных» случаях вГФС частота безрецидивного дожития была достоверно выше (98,8% против 59,4%, $p < 0,001$), а длительность безрецидивного периода дольше ($35,53 \pm 0,47$ против $21,86 \pm 3,17$ мес., $p < 0,001$), чем в случаях «биологически не наивно-го» вГФС. В течение 36 мес. наблюдения у 9/79 пациентов зарегистрировано 14 случаев рецидива вГФС; из них у 3/9 пациентов вГФС принял рецидивирующее течение – у 2 пациентов было зарегистрировано 3 рецидива, у 1 – 2 рецидива вГФС. В 11/14 случаев рецидивы развились у пациентов, которые в качестве плановой генно-инженерной биологической терапии получали канакинумаб. Однако необходимо отметить, что заболевание у этих детей характеризовалось агрессивным, непрерывно-рецидивирующим течением, а канакинумаб был ГИБП 2–3-го выбора.

Среди терапевтических опций для рецидивирующего вГФС, по данным авторов, являются блокаторы ИЛ-1, высокие дозы ВВИГ, ЦиА в дозе 4–7 мг/кг/сутки, а также ингибиторы янус-киназ и ИФН- γ [21].

Заключение

Вторичный гемофагоцитарный синдром – тяжелое осложнение системного ювенильного идиопатического артрита.

Опыт лечения вГФС у детей с сЮИА в НМИЦзд, обобщенный в этой статье, показывает целесообразность применения схемы, включающей внутривенное и пероральное введение ГКС, а также ЦиА и ВВИГ, которая, по результатам нашего исследования, обеспечивает достижение терапевтического эффекта в наиболее короткие сроки вне зависимости от проводимой терапии основного заболевания. Возможной терапевтической опцией лечения вГФС, резистентного к стартовой терапии ГКС, ЦиА и ВВИГ, может быть применение моноклональных антител к ИЛ-1 β (канакинумаб); у пациентов с вГФС без жизнеугрожающих проявлений (цитопения, гепатит, коагулопатия) в качестве стартовой терапии – моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 (тоцилизумаб), у пациентов, у которых триггерным фактором вГФС является герпетическая инфекция, – моноклональных антител к CD20⁺ В-лимфоцитам (ритуксимаб) в комбинации с ГКС, ЦиА, ВВИГ.

Приложение 1 / Appendix 1

Динамика маркеров вГФС у «биологически наивных» пациентов при использовании различных схем терапии /

Dynamics of SHS markers in biologically naïve patients using different treatment regimens

Схемы терапии / Treatment regimens	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ / ivGCs + CsA + IVIG (n = 15)	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os (n = 12)	ГКС в/в + ЦиА / ivGCs + CsA (n = 12)	ГКС в/в + ВВИГ / ivGCs + IVIG (n = 8)	ГКС в/в + ЦиА + ГКС per os / ivGCs + CsA + oral GCs per os (n = 6)	ЦиА + ГКС per os / CsA + oral GCs per os (n = 4)	ГКС в/в + Тоцилизумаб / ivGCs + tocilizumab (n = 4)	ГКС в/в + ЦиА + ВВИГ + ГКС per os + канакинумаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os + canakinumab (n = 4)	
Медиана купирования лихорадки, дни [min; max] / Median time to resolution of fever, days [min; max]	1,2 [1; 2]	1,1 [1; 2]	1,5 [1; 3]	2 [1; 3]	1,7 [1; 3]	2 [2; 2]	1,5 [1; 2]	2 [1; 3]	
Гемоглобин, г/л Медиана [min; max] / Hemoglobin, g/L Median [min; max]	0 д / days	96,4 [91; 100]	90,4 [84; 95]	94,3 [88; 99]	103,8 [90; 109]	93,7 [87; 96]	112,2 [92; 145]	86,1 [61; 93]	
	3 д / days	99,3 [95; 103]	96,2 [90; 105]	108,3 [97; 113]	108,4 [105; 113]	94,1 [88; 98]	100,4 [97; 105]	84,9 [62; 88]	
	7 д / days	100,2 [94; 108]	101,4 [93; 110]	106,9 [102; 110]	106,5 [103; 110]	102,8 [93; 100]	106,7 [101; 112]	99,5 [71; 108]	
	14 д / days	107,7 [100; 115]	108,7 [103; 121]	108,4 [105; 115]	110,4 [105; 121]	107,4 [102; 105]	107,1 [102; 117]	116 [110; 127]	100,5 [92; 110]
Лейкоциты, тыс./мкл Медиана [min; max] / White blood cells, 10 ⁹ /μL Median [min; max]	0 д / days	3,87 [2,9; 5,67]	2,56 [0,69; 4,12]	4,06 [3,36; 6,03]	7,89 [6,91; 11,67]	3,1 [1,76; 4,99]	5,11 [4,02; 8,18]	15,34 [4,14; 25,84]	2,88 [1,94; 4,34]
	3 д / days	3,96 [2,7; 6,16]	2,9 [1,3; 8,8]	5,8 [4,18; 6,23]	8,3 [6,04; 12,57]	3,4 [2,06; 4,19]	6,2 [4,78; 7,95]	12,6 [5,15; 20,16]	2,92 [2,16; 3,78]
	7 д / days	4,18 [3,17; 6,28]	4,1 [3,6; 12,7]	6,02 [4,67; 6,43]	10,8 [7,01; 15,9]	4,5 [3,12; 6,82]	8,1 [5,12; 12,43]	11,7 [6,8; 15,13]	3,88 [2,96; 4,15]
	14 д / days	5,2 [4,77; 12,9]	5,7 [3,7; 18,1]	5,98 [4,34; 8,18]	9,1 [6,19; 13,71]	4,89 [3,89; 7,13]	8,8 [5,62; 11,67]	11,5 [5,12; 11,8]	5,8 [3,96; 7,08]
Тромбоциты, тыс./мкл Медиана [min; max] / Platelets, 10 ⁹ /μL Median [min; max]	0 д / days	100,2 [84; 116]	98,9 [93; 103]	168,5 [111; 216]	212,3 [108; 315]	88,2 [69; 101]	95,3 [86; 108]	315,3 [208; 523]	76,3 [41; 95]
	3 д / days	210,4 [117; 316]	105,8 [98; 116]	207,2 [132; 360]	309,5 [128; 452]	107,3 [87; 143]	105,4 [97; 118]	304,5 [205; 418]	98,7 [78; 107]
	7 д / days	225,8 [141; 310]	116,5 [108; 234]	265,8 [167; 412]	311 [202; 466]	110,8 [98; 196]	216,8 [198; 312]	317 [216; 387]	102,5 [96; 112]
	14 д / days	344,9 [284; 415]	265,8 [205; 418]	277,1 [199; 516]	341 [184; 503]	210 [187; 413]	387,5 [215; 461]	315,5 [220; 319]	177,5 [102; 219]
Ферритин, нг/мл Медиана [min; max] / Ferritin, ng/mL Median [min; max]	0 д / days	1613,4 [815,2; 11250]	15145,9 [1567,9; 130149,2]	13887,2 [1236; 130149]	2250,4 [702,38; 7880,3]	6210,2 [944,6; 29250,4]	6883,2 [1087; 15870,2]	4403,5 [960; 9430,8]	24613,2 [2750; 67780,4]
	3 д / days	1047,2 [617,7; 4023,5]	12176,1 [1211,8; 67540,1]	6007,4 [615,2; 1314,9]	718,3 [410,8; 2007]	3065,7 [1007,3; 6609]	3210,5 [817,4; 5210,7]	2818,9 [512; 1537,1]	12187,5 [916,3; 4670,8]
	7 д / days	810,5 [274,8; 916,2]	3312,5 [919,4; 3760,1]	1516,8 [112,8; 682,4]	516,7 [143,9; 819,9]	1508,5 [712,9; 1905,3]	1005,3 [610,3; 1375,2]	682,8 [312,3; 1087,4]	1917,3 [823,4; 3012]
	14 д / days	571,3 [145,5; 610,3]	618,6 [78,2; 974,2]	317,2 [112,2; 447,9]	317,2 [67,8; 459,2]	870,1 [516,8; 1003]	612,2 [144,8; 773,9]	312,2 [126,6; 417,9]	718,9 [408,5; 1005]
АСТ, Ед/л Медиана [min; max] / AST, U/L Median [min; max]	0 д / days	308,5 [162,75; 512,3]	715,3 [482,59; 1519]	187,4 [89,1; 317,26]	232,6 [85,2; 403,2]	373,2 [231,2; 887,3]	194,7 [62,29; 287,4]	168 [43; 204]	512,7 [315,28; 916,37]
	3 д / days	220,1 [102,2; 218,5]	664,9 [403; 1084]	101,4 [45,2; 112,8]	135,9 [43,3; 217,9]	304,6 [207,8; 796,1]	112,4 [59,2; 160,3]	97,4 [29; 151]	486,5 [247,1; 802,4]
	7 д / days	103,7 [54,2; 147,9]	316,2 [207,4; 718,5]	65,3 [14; 73,3]	101,2 [14; 132,7]	187,8 [102; 287,4]	65,3 [24,8; 98,3]	45,5 [22; 68]	257,7 [102; 404,7]
	14 д / days	46,3 [12,2; 64,1]	105,7 [27,8; 133,8]	42,5 [10; 53,2]	65,9 [12; 70,3]	102,1 [63,7; 132,3]	34,8 [16,2; 42,7]	31,7 [15; 44]	289 [56,6; 109,7]
АЛТ, Ед/л Медиана [min; max] / ALT, U/L Median [min; max]	0 д / days	412,6 [203,43; 699,7]	1084,3 [617,4; 2697]	205,2 [99,25; 432,7]	321,6 [105,54; 398,75]	395,7 [201,5; 512,54]	196,5 [70,31; 258,32]	112,4 [32,7; 152,13]	603,4 [402,04; 786,11]
	3 д / days	402,5 [189,7; 682,1]	770,1 [502,1; 1437,9]	87,4 [35,3; 109,43]	117,8 [32,5; 159,16]	312,7 [220; 500,1]	108,3 [62,3; 112,3]	61,5 [22; 86]	318,2 [210; 512,6]
	7 д / days	209,4 [78,6; 233,5]	317,8 [115,9; 618,2]	44,2 [13; 56,3]	103,5 [16; 114,5]	237,9 [102,7; 312,8]	114,5 [67,4; 137,8]	33 [17; 43]	223,7 [104,6; 280,2]
	14 д / days	104,2 [32,7; 115,9]	124,4 [55,9; 330,7]	40,8 [13; 44,2]	37,2 [11; 45,8]	103,6 [34,9; 108,2]	54,3 [13,6; 60,1]	21,5 [15; 38]	106,8 [45,3; 142,5]

СРБ, мг/л Медиана [min; max] / CRP, mg/L Median [min; max]	0 д / days	147,7 [95,15; 258,6]	153,5 [102,86; 261,35]	178,9 [111,23; 294,3]	132,1 [89,92; 209,23]	157,8 [108,43; 245,8]	117,4 [85,96; 204,7]	70,3 [7,54; 112,82]	195,4 [97,56; 368,3]
	3 д / days	81,1 [23,03; 102,6]	77,8 [45,07; 103,55]	109,2 [45,32; 117,84]	43,2 [5,12; 67,84]	69,5 [34,78; 112,35]	59,4 [32,12; 87,51]	33,5 [1,26; 65,33]	87,3 [51,26; 174,5]
	7 д / days	17,2 [2,12; 24,84]	44,8 [12,36; 71,03]	63,9 [22,54; 86,12]	20,1 [2,16; 32,9]	32,1 [20,8; 44,16]	6,09 [3,27; 11,96]	26,9 [0,86; 34,15]	63,3 [25,5; 81,37]
	14 д / days	3,5 [0,87; 5,12]	1,2 [0,76; 4,17]	4,17 [0,87; 5,04]	2,1 [0,15; 4,36]	8,4 [2,54; 15,74]	2,5 [0,76; 4,81]	6,8 [0,32; 7,45]	7,1 [1,68; 15,44]
ЛДГ, Ед/л Медиана [min; max] / LDH, U/L Median [min; max]	0 д / days	1710,8 [985,3; 2956,9]	2876,3 [1102,1; 4984]	943,8 [539,3; 1594,9]	307,7 [203,2; 734,8]	910,4 [308,6; 1203,4]	734,3 [259; 945]	408,2 [162; 616,5]	3040 [1284; 5245]
	3 д / days	1008,3 [612,4; 1256,3]	1616,8 [819,7; 318,9]	616,3 [237,1; 819,5]	301,3 [145; 618,4]	754,8 [302,6; 916,1]	607,3 [412,7; 823,9]	216,5[104; 317,7]	2116,5 [919,7; 3814,9]
	7 д / days	714,8 [310; 805,2]	910,3 [408,2; 1543]	483,2 [301; 515,8]	216,5 [136,6; 364,8]	550,6 [213,3; 712,6]	542,7 [215,9; 608,2]	213 [104; 267,3]	1006 [612,5; 1983]
	14 д / days	498,1 [281,4; 661,9]	216,1 [107,3; 415,1]	311,4 [218,1; 360,2]	218,6 [138; 265,1]	408,2 [189,6; 556,9]	448,5 [206,2; 507,3]	218,9 [105; 273,1]	714,3 [315,3; 809,2]

Приложение 2 / Appendix 2

Динамика маркеров вГФС у пациентов, получавших ГИБП, при использовании различных схем терапии /
Dynamics of SHS markers in patients treated with GEBDs using different treatment regimens

Схемы терапии / Treatment regimens	ГКС в/в + ЦиаА + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os (n = 9)	ГКС в/в + ЦиаА + ВВИГ + ГКС per os + ритуксимаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os + rituximab (n = 4)	ГКС в/в + ЦиаА + ВВИГ + ГКС per os + канакинумаб / ivGCs + CsA + IVIG + oral GCs per os + canakinumab (n = 4)	ГКС в/в + ВВИГ + ГКС per os / ivGCs + IVIG + oral GCs per os (n = 3)	ГКС в/в + ГКС per os / ivGCs + oral GCs per os (n = 3)
Медиана купирования лихорадки, дни [min; max] / Median time to resolution of fever, days [min; max]	3,1 [2; 5]	3,2 [2; 4]	3,7 [3; 4]	2,3 [2; 3]	2,3 [2; 3]
Гемоглобин, г/л Медиана [min; max] / Hemoglobin, g/L Median [min; max]	0 д / days 78,3 [63; 89] 3 д / days 82,4 [79; 100] 7 д / days 91,2 [87; 107] 14 д / days 96,8 [90; 110]	110,5 [75; 123] 105,2 [74; 128] 100,8 [69; 122] 97,3 [71; 123]	89,5 [70; 103] 98,8 [96; 100] 104,3 [100; 109] 109,8 [107; 115]	93,3 [81; 106] 98,3 [90; 104] 107 [96; 115] 112,6 [100; 116]	103,6 [90; 116] 94,3 [86; 102] 103,6 [98; 110] 110,3 [108; 113]
Лейкоциты, тыс./мкл Медиана [min; max] / White blood cells, 10 ⁹ /μL Median [min; max]	0 д / days 2,1 [0,7; 3,06] 3 д / days 2,3 [1,08; 3,45] 7 д / days 4,5 [2,76; 8,05] 14 д / days 7,3 [4,12; 10,33]	7 [1,94; 14,3] 8,6 [2,97; 14,97] 9,9 [5,73; 14,3] 10,2 [2,23; 15,86]	4,1 [2,28; 7,96] 4,7 [3,16; 8,05] 6,2 [5,23; 7,67]	6,6 [3,62; 11,08] 8,2 [3,05; 12,45] 8,9 [3,7; 15,02] 9,5 [4,76; 14,31]	6,3 [4,17; 10,5] 5,3 [3,12; 7,65] 9,4 [8,12; 11,08] 11,5 [8,46; 13,75]
Тромбоциты, тыс./мкл Медиана [min; max] / Platelets, 10 ⁹ /μL Median [min; max]	0 д / days 107,4 [4; 158] 3 д / days 113,7 [72; 131] 7 д / days 145,8 [117; 203] 14 д / days 216,3 [195; 418]	307 [57; 584] 294,3 [54; 723] 226,8 [119; 457] 315,3 [84; 521]	114,5 [48; 139] 125 [96; 186] 210,8 [167; 265] 289,3 [220; 415]	178,6 [112; 216] 281,3 [203; 387] 279 [226; 315] 270,6 [220; 328]	128,6 [96; 188] 127,3 [100; 184] 175,3 [117; 209] 262,6 [200; 312]
Ферритин, нг/мл Медиана [min; max] / Ferritin, ng/mL Median [min; max]	0 д / days 17705,7 [3219,7; 121396] 3 д / days 10213,6 [1043,2; 65402] 7 д / days 3662,9 [812,3; 12035] 14 д / days 1006,3 [415,8; 2314,9]	3176,9 [1345; 4863,47] 5338,4 [1141,61; 14048] 1988,2 [182,5; 3529] 650,1 [39,11; 1670]	6614,4 [1708,5; 12403] 5090,9 [2035; 9016,2] 1991,7 [1207,5; 3710,2] 844,4 [716,4; 1025,9]	5434,9 [4127,8; 6217,9] 3599,7 [2438,2; 5150,9] 1520 [1203,7; 2187,5] 781,9 [689,3; 895,3]	3230,3 [1208,5; 5470,4] 2294,6 [910,2; 3472,6] 1328,3 [818,4; 2110,5] 817,9 [617,8; 1013]
АСТ, Ед/л Медиана [min; max] / AST, U/L Median [min; max]	0 д / days 189,2 [108,3; 767,4] 3 д / days 177,4 [121,9; 605,3] 7 д / days 132,9 [98; 166,4] 14 д / days 77,5 [32,7; 90,2]	111,8 [35,76; 310,27] 183,5 [31,8; 506,03] 120,5 [29,95; 196,66] 53,4 [33; 106]	244,3 [162,1; 412,3] 223,5 [118,7; 287,9] 88,4 [73,1; 108,6] 59,3 [45,6; 79,4]	100,8 [65,8; 140,6] 109,1 [66,8; 171,4] 69,3 [42,7; 100,3] 37,9 [27,6; 51,2]	94,3 [44,2; 135,8] 76,3 [42,1; 96,5] 65,6 [50,3; 84,7] 36,6 [25,9; 48,1]
АЛТ, Ед/л Медиана [min; max] / ALT, U/L Median [min; max]	0 д / days 615,8 [213,6; 1272,3] 3 д / days 504,1 [105,8; 886,4] 7 д / days 312,6 [100,2; 613,8] 14 д / days 89,1 [75,5; 118,4]	270,5 [10,1; 880,24] 380,9 [8,23; 1221,97] 327,2 [23,9; 715,8] 147,3 [24,4; 337,3]	318,2 [196,3; 574,9] 338,4 [122,4; 512,2] 142,5 [64,5; 216,7] 55,7 [24,5; 86,1]	87,6 [78,3; 96,1] 71,5 [52,3; 89,4] 67,1 [50,3; 88,1] 34,3 [26,4; 41,5]	100,6 [83,3; 113,5] 92,6 [81,1; 100,6] 58,9 [38,9; 86] 37,9 [32; 42,8]
СРБ, мг/л Медиана [min; max] / CRP, mg/L Median [min; max]	0 д / days 121,8 [81,23; 208,15] 3 д / days 62,7 [22,04; 114,23] 7 д / days 23,8 [3,09; 45,68] 14 д / days 3,18 [1,45; 15,09]	5,7 [0,83; 16,23] 3,2 [0,68; 5,06] 15,9 [0,4; 60,96] 0,8 [0,14; 2,14]	174,3 [69,21; 407,12] 158,5 [45,82; 314,06] 16,3 [9,21; 32,69] 2,5 [0,54; 6,13]	62,2 [43,02; 87,14] 44,8 [26,05; 65,11] 10,2 [6,07; 16,37] 1,3 [0,67; 2,14]	41,1 [18,63; 81,09] 30,4 [12,76; 55,43] 3,6 [2,03; 5,16] 2,5 [1,36; 4,03]
ЛДГ, Ед/л Медиана [min; max] / LDH, U/L Median [min; max]	0 д / days 1084,2 [317,4; 1632,9] 3 д / days 776,9 [423,8; 965,3] 7 д / days 637,6 [214; 702,9] 14 д / days 551,9 [203; 699,8]	563,1 [281,58; 906,09] 680,4 [316,2; 1027,84] 515,9 [486; 548,78] 381,3 [264,57; 480,05]	1225,3 [819,4; 2148,57] 1122,1 [792,1; 1896,3] 974,3 [800,5; 1314,7] 523,6 [422,3; 756,2]	590,1 [512,4; 671,5] 605,3 [412,8; 718,1] 416,2 [328,8; 503,9] 404,1 [367,5; 442,9]	917,6 [736,2; 1207,4] 670,8 [416,2; 983,9] 506,7 [376,8; 615,3] 439,3 [380,2; 520,7]

Выражение признательности

Благодарим за сотрудничество российских детских ревматологов, пациентов и их родителей.

Acknowledgements

We thank Russian pediatric rheumatologists, patients, and their parents for cooperation.

Источник финансирования

Исследование выполнено за счет средств бюджетного финансирования.

Funding

Budget funding was used to conduct this study.

Раскрытие интересов

И.А.Криулин – спикер при бюро Novartis.

Е.И.Алексеева получила гранты на исследования от Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Sanofi, Amgen and Novartis, спикер при бюро Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

И.Ю.Шилькрот – конфликт интересов, о котором необходимо сообщить, отсутствует.

Т.М.Дворяковская получила гранты на исследования от Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Amgen and Novartis, спикер при бюро Roche, AbbVie, Bristol-Myers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

Conflict of interests

I.A.Kriulin is an official speaker of Novartis.

E.I.Alekseeva received grants from Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Sanofi, Amgen and Novartis; she is an official speaker of Roche, AbbVie, BristolMyers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

I.Yu. Shilkrot: there is no conflict of interest to disclose.

T.M.Dvoryakovskaya received grants from Roche, Pfizer, Centocor, Eli Lilly, AbbVie, Bristol-Myers Squibb, MSD, Amgen and Novartis; she is an official speaker of Roche, AbbVie, BristolMyers, Squibb, MSD, Novartis and Pfizer.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, Cron RQ. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. *Front Immunol.* 2019 Feb 1;10:119. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00119
2. Schulert GS, Grom AA. Pathogenesis of macrophage activation syndrome and potential for cytokine- directed therapies. *Annu Rev Med.* 2015;66:145-59. DOI: 10.1146/annurev-med-061813-012806
3. Криулин ИА, Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ, Тепаев РФ. Гемофагоцитарный синдром: механизмы развития, клинические проявления, терапевтические технологии. *Вопросы практической педиатрии.* 2021;16(6):94-102. / Kriulin IA, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM, Tepaev RF. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: mechanisms of development, clinical manifestations, and treatments. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(6):94-102. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-94-102 (In Russian).
4. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3160-9. DOI: 10.1002/art.38802
5. Henter JL, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 Feb;48(2):124-31. DOI: 10.1002/pbc.21039
6. Morrisette K, Bridwell R, Lentz S, Brem E, Gutierrez KO, Singh M, et al. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in the Emergency Department: Recognizing and Evaluating a Hidden Threat. *J Emerg Med.* 2021 Jun;60(6):743-751. DOI: 10.1016/j.jemermed.2021.02.006
7. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis.* 2016 Mar;75(3):481-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-208982
8. Криулин ИА, Алексеева ЕИ, Дворяковская ТМ. Клинико-лабораторная характеристика вторичного гемофагоцитарного синдрома как осложнения ювенильного идиопатического артрита с системным началом. Результаты когортного ретроспективного исследования. *Вопросы практической педиатрии.* 2022;17(2):7-15. / Kriulin IA, Alexeeva EI, Dvoryakovskaya TM. Clinical and laboratory characteristics of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis as a complication of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Results of a cohort retrospective study. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(2):7-15. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-7-15 (In Russian).
9. Ravelli A, Davi S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Oct;29(5):927-41. DOI: 10.1016/j.hoc.2015.06.010
10. Henderson LA, Cron RQ. Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Childhood Inflammatory Disorders: Diagnosis and Management. *Paediatr Drugs.* 2020 Feb;22(1):29-44. DOI: 10.1007/s40272-019-00367-1
11. Tang S, Li S, Zheng S, Ding Y, Zhu D, Sun C, et al. Understanding of cytokines and targeted therapy in macrophage activation syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2021 Feb;51(1):198-210. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.12.007
12. Minoia F, Davi S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, et al; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov;66(11):3160-9. DOI: 10.1002/art.38802
13. Bagri NK, Gupta L, Sen ES, Ramanan AV. Macrophage Activation Syndrome in Children: Diagnosis and Management. *Indian Pediatr.* 2021 Dec 15;58(12):1155-1161. DOI: 10.1007/s13312-021-2399-8
14. Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, Beutel K, Hays JA, Horne A, et al. Consensus-Based Guidelines for the Recognition, Diagnosis, and Management

- of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Critically Ill Children and Adults. Crit Care Med. 2022 May 1;50(5):860-872. DOI: 10.1097/CCM.00000000000005361
15. Eichenauer DA, Lachmann G, La Rosée P. Die hämophagozytische Lymphohistiozytose bei kritisch kranken Patienten [Hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill patients]. Med Klin Intensivmed Notfmed. 2021 Mar;116(2):129-134. German. DOI: 10.1007/s00063-021-00781-9
 16. Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. Arthritis Rheumatol. 2014 Sep;66(9):2613-20. DOI: 10.1002/art.38690
 17. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. ACR Open Rheumatol. 2020 May;2(5):276-282. DOI: 10.1002/acr2.11135
 18. Mehta P, Cron RQ, Hartwell J, Manson JJ, Tattersall RS. Silencing the cytokine storm: the use of intravenous anakinra in haemophagocytic lymphohistiocytosis or macrophage activation syndrome. Lancet Rheumatol. 2020 Jun;2(6):e358-e367. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30096-5
 19. Schulert GS, Minoia F, Bohnsack J, Cron RQ, Hashad S, KonÉ-Paut I, et al. Effect of Biologic Therapy on Clinical and Laboratory Features of Macrophage Activation Syndrome Associated With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018 Mar;70(3):409-419. DOI: 10.1002/acr.23277
 20. Chellapandian D, Das R, Zelle K, Wiener SJ, Zhao H, Teachey DT, et al; EBV-HLH Rituximab Study Group. Treatment of Epstein Barr virus-induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens. Br J Haematol. 2013 Aug;162(3):376-82. DOI: 10.1111/bjh.12386
 21. Erkens R, Esteban Y, Towe C, Schulert G, Vastert S. Pathogenesis and Treatment of Refractory Disease Courses in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Refractory Arthritis, Recurrent Macrophage Activation Syndrome and Chronic Lung Disease. Rheum Dis Clin North Am. 2021 Nov;47(4):585-606. DOI: 10.1016/j.rdc.2021.06.003

Информация о соавторах:

Алексеева Екатерина Иосифовна, член-корр. РАН, профессор, доктор медицинских наук, заведующая ревматологическим отделением Научного центра здоровья детей, директор Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), заведующая кафедрой педиатрии и детской ревматологии Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Сеченовского Университета
ORCID: 0000-0002-3874-4721

Шилькрот Илья Юрьевич, кандидат медицинских наук, президент Национальной ассоциации негосударственных медицинских организаций
ORCID: 0000-0003-0369-9593

Дворяжковская Татьяна Маратовна, доктор медицинских наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Научного центра здоровья детей; профессор кафедры педиатрии и детской Клинического института здоровья детей им. Н.Ф.Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
ORCID: 0000-0002-8165-640

Information about co-authors:

Ekaterina I. Alexeeva, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Rheumatology Department, National Medical Research Center of Children's Health, director of N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0000-0002-3874-4721

Ilya Yu. Shilkrot, MD, PhD, President of the National Association of Non-Governmental Medical Organizations
ORCID: 0000-0003-0369-9593

Tatyana M. Dvoryakovskaya, MD, PhD, DSc, rheumatologist of the rheumatology department of the National Medical Research Center of Children's Health; Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Rheumatology, N.F.Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
ORCID: 0000-0002-8165-6401

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ**Неинвазивные маркеры фиброза и цирроза печени у детей с билиарной атрезией**

Целью исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Вопросы детской диетологии» было выявление неинвазивных лабораторных и ультразвуковых маркеров фиброза и цирроза печени у детей с билиарной атрезией.

Проведено ретроспективное исследование с участием 166 детей после проведения операции Касаи. Всем детям интраоперационно проводилась биопсия печени с последующим гистологическим исследованием биоптата. По данным морфологического исследования пациенты были разделены на 2 группы: I группа с умеренным фиброзом (F0–2) – 108 детей, II группа с выраженным фиброзом/циррозом печени (F3–4) – 58 детей. Перед операцией пациентам проводили комплексное обследование, включавшее лабораторные показатели (тромбоциты, альбумин, γ -глутамилтранспептидаза, холинэстераза, холестерин, щелочная фосфатаза, билирубин общий и прямой, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, фибриноген, международное нормализованное отношение, тромбиновое время, протромбиновый индекс, индексы APRI, AAR), а также доплеровское ультразвуковое исследование.

При проведении корреляционного анализа была установлена статистически значимая, прямая высокой силы связь между степенью фиброза и возрастом на момент проведения биопсии ($\rho = 0,805$; $p < 0,001$), индексом APRI ($\rho = 0,827$; $p = 0,001$), а также диаметром печеночной артерии ($\rho = 0,794$, $p = 0,042$). Корреляционная связь между степенью фиброза печени и длиной селезенки была статистически значимой, прямой, заметной силы ($\rho = 0,686$; $p = 0,010$). Между индексом резистентности печеночной артерии ($\rho = 0,639$; $p = 0,05$), а также между индексом Допа/Двв ($\rho = 0,683$, $p = 0,047$) была установлена статистически значимая, прямая, заметной силы корреляционная связь. Проведена оценка зависимости вероятности выраженности фиброза/цирроза печени от значений индекса APRI с использованием ROC-кривых. Значение AUC составило $0,792 \pm 0,056$ (95% ДИ: 0,76–0,88, $p = 0,009$). Значение индекса APRI в точке cut-off составило 1,52: при индексе APRI $>1,52$ отмечался высокий риск выраженного фиброза/цирроза печени, а при более низких значениях риск выраженности фиброза/цирроза признавался низким. Чувствительность и специфичность модели составляли 73,9 и 71,1% соответственно.

Результаты исследования свидетельствуют о значимости биохимических, ультразвуковых и доплерографических показателей в диагностике фиброза/цирроза печени у детей с билиарной атрезией.

Исаева М.Х., Дегтярёва А.В., Филиппова Е.А., Сугак А.Б., Туманова Е.Л.,

Корчагина Н.С., Разумовский А.Ю., Куликова Н.В., Гордеева Е.А., Албегова М.Б.

Неинвазивные маркеры фиброза и цирроза печени у детей с билиарной атрезией.

Вопросы детской диетологии. 2022; 20(4): 31–41. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-31-41

Источник: www.phdynasty.ru

Screening of palatopharyngeal incoordination in mechanically ventilated critically ill infants

H.M.I.Youssef, A.R.Rezk, A.M.A.H.Mohamed, A.M.R.Salem, A.E.A.Mohamed

Ain Shams University, Egypt

Objective. Screening of palatopharyngeal incoordination in infants who required mechanical ventilation.

Patients and methods. This study included 51 patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU), Faculty of Medicine, Ain Shams University. The study was conducted during the period from February 2021 to February 2022. All patients were divided into five groups according to the results of the Fiberoptic Flexible Endoscopic Evaluation of Swallowing (FEES) post-intubation, FEES post-extubation, Videofluoroscopic Swallow Study (VFSS) post-extubation, and dye study: group 1 – not affected infants, group 2 – infants with palatopharyngeal incoordination, group 3 – infants with palatopharyngeal incoordination and gastroesophageal reflux, group 4 – infants with reflux, group 5 – infants with congenital upper air way anomalies.

Results. Palatopharyngeal incoordination was detected in 16 (31.3%) patients, congenital upper airway anomalies – in 12 (23.5%) patients, and gastroesophageal reflux – in 10 (19.6%) patients. After three months, palatopharyngeal incoordination was resolved in 92.3% of patients, and 7.7 % had silent aspiration.

Conclusion. Palatopharyngeal incoordination is a multifactorial process with the important implications for early diagnosis and interventions to treat this condition in pediatric patients.

Key words: *silent aspiration, mechanical ventilation, infants, palatopharyngeal incoordination*

For citation: Youssef H.M.I., Rezk A.R., H.Mohamed A.M.A., R.Salem A.M., Mohamed A.E.A. Screening of palatopharyngeal incoordination in mechanically ventilated critically ill infants. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 20–27. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-20-27

Скринингнёбно-глоточной недостаточности у критически больных детей, нуждающихся в искусственной вентиляции легких

Х.М.И.Юссуф, А.Р.Резк, А.М.А.Х.Мохамед, А.М.Р.Салем, А.Е.А.Мохамед

Университет Айн-Шамс, Египет

Цель. Оценить результаты скрининганёбно-глоточной недостаточности (НГН) у детей первых двух лет жизни, которые нуждаются в искусственной вентиляции легких.

Пациенты и методы. В исследование был включен 51 пациент в возрасте от 28 дней до 2 лет, поступивший в педиатрическое отделение интенсивной терапии медицинского факультета Университета Айн-Шамс. Исследование проводилось в период с февраля 2021 г. по февраль 2022 г. Все пациенты были разделены на пять групп на основании результатов волоконно-оптической эндоскопической оценки глотания (FEES) после интубации, FEES после экстубации, видеофлюороскопического исследования глотания (VFSS) после экстубации и теста с использованием контрастного вещества: группа 1 – здоровые дети, группа 2 – дети с НГН, группа 3 – дети с НГН и гастроэзофагеальным рефлюксом, группа 4 – дети с рефлюксом, группа 5 – дети с врожденными пороками развития верхних дыхательных путей.

Результаты. НГН была выявлена у 16 (31,3%) пациентов, врожденные пороки развития верхних дыхательных путей – у 12 (23,5%), гастроэзофагеальный рефлюкс – у 10 (19,6%). При повторном обследовании через 3 мес. НГН разрешилась у 92,3% пациентов, а у 7,7% осталась скрытая аспирация.

Выводы. Нёбно-глоточная недостаточность является многофакторным процессом, что обуславливает необходимость проведения ранней диагностики и раннего вмешательства для коррекции этого состояния у педиатрических пациентов.

Ключевые слова: *скрытая аспирация, искусственная вентиляция легких, младенцы,нёбно-глоточная недостаточность*

Для цитирования: Юссуф Х.М.И., Резк А.Р., Х.Мохамед А.М.А., Салем А.М.Р., А.Мохамед А.Е. Скринингнёбно-глоточной недостаточности у критически больных детей, нуждающихся в искусственной вентиляции легких. *Вопросы практической педиатрии*. 2022; 17(5): 20–27. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-20-27

For correspondence:

Ахмед Эльсайед Ахмед Мохамед, доктор медицины, кафедра педиатрии
медицинского факультета Университета Айн-Шамс

Телефон: +201000823160

E-mail: ahmad_elsayed89@yahoo.com

Статья поступила 08.08.2022 г., статья принята в печать 28.12.2022

Для корреспонденции:

Ahmed Elsayed Ahmed Mohamed, MD, Department of Pediatrics,
Faculty of Medicine, Ain Shams University

Phone: +201000823160

E-mail: ahmad_elsayed89@yahoo.com

The article was received 08.08.2022, accepted for publication 28.12.2022.

Introduction

Palatopharyngeal incoordination is a common phenomenon in patients requiring endotracheal intubation for mechanical ventilation. It has a wide prevalence, may cause aspiration, and results in pulmonary complications, including aspiration pneumonia, which is linked to elevated in-hospital mortality and morbidity, prolonged hospital stays, and a financial burden [1].

Understanding the underlying mechanism of palatopharyngeal incoordination may help for screening tools that improve rates of early recognition and diagnosis and the ability to take preventive measures essential to alleviate related morbidity and complications. This article aims to review the underlying mechanism, available diagnostic tools, risk factors, basic preventive measures, and potential solutions to palatopharyngeal incoordination [2, 3].

Research objectives

- To screen palatopharyngeal incoordination in infants who required mechanical ventilation.
- To elicit palatopharyngeal incoordination secondary to mechanical ventilation.
- To study possible risk factors for palatopharyngeal incoordination.

Patients and methods

The study was performed on 51 patients admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) (Faculty of Medicine, Ain Shams University). The study was conducted between February 2021 and February 2022. This was a cross-sectional, comparative, follow-up study carried out over a one-year period. All mechanically ventilated ICU patients between 28 days and 2 years of age were included in the study with diagnostic work-up early after intubation, early after extubation, and after three months of follow-up for patients diagnosed with palatopharyngeal incoordination.

This study was conducted after approval of the Research Ethics Committee at Ain Shams University Hospitals and after obtaining informed written consent from all participants or their parents.

Inclusion criteria: all mechanically ventilated ICU patients from 28 days to 2 years old.

Exclusion criteria:

1. Patients with a diagnosis of multiple congenital anomalies.
2. Patients with a diagnosis of neurological diseases.
3. Post-cardiac arrest patients.

Study tools

All data were collected from patient files regarding:

- a. Data of detailed medical history.
- b. Data of initial thorough clinical examination and anthropometry.
- c. Diagnostic workup:
 1. CBC with differential CBC Sysmex XT-1800i (Sysmex, Kobe, Japan), as well as an assessment of Leishman-stained smears for red blood cell morphology and differential white blood cell count.
 2. Liver and kidney function tests and serum electrolytes (Beckman AU 680, America).
 3. Coagulation profile: prothrombin time, prothrombin concentration, and international normalized ratio (Stago STA Compact Max, France).
 4. Oxygen saturation in room air was screened by percutaneous pulse oximetry (JAX-207 Finger Pulse Oximeter) and ABG test.
 5. Chest X-ray by using GE Healthcare Optima XR240amx.
 6. Echocardiography was done by using the vivid E9 machine (GE Vingmed Ultrasound N-3191, Horten, Norway).

Введение

Нёбно-глоточная недостаточность (НГН) является распространенным явлением у пациентов, нуждающихся в интубации трахеи для проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Она может привести к аспирации и легочным осложнениям, включая аспирационную пневмонию, которая связана с высоким уровнем внутрибольничной заболеваемости и смертности, длительным пребыванием в стационаре и финансовым бременем [1].

Понимание основных механизмов развития НГН может помочь в разработке инструментов для скрининга, которые улучшат показатели ранней диагностики, а также способствовать принятию профилактических мер, необходимых для облегчения сопутствующих заболеваний и осложнений. Цель данного исследования – анализ основных механизмов развития НГН, доступных инструментов диагностики, факторов риска, профилактических мер и потенциальных путей решения данной проблемы [2, 3].

Задачи исследования

- Провести скрининг НГН у детей, нуждающихся в ИВЛ.
- Выявить НГН, вторичную по отношению к ИВЛ.
- Изучить возможные факторы риска развития НГН.

Пациенты и методы

В исследование был включен 51 пациент, поступивший в педиатрическое отделение интенсивной терапии (ПОИТ) медицинского факультета Университета Айн-Шамс. Исследование проводилось в период с февраля 2021 г. по февраль 2022 г. Тип исследования: поперечное, сравнительное, наблюдательное. Все пациенты на ИВЛ в возрасте от 28 дней до 2 лет, находившиеся в отделении интенсивной терапии, были включены в исследование. Диагностика проводилась в ранние сроки после интубации и экстубации и через 3 мес. наблюдения за пациентами, у которых была диагностирована НГН.

Данное исследование было проведено после одобрения Этическим комитетом больниц Университета Айн-Шамс и после получения письменного информированного согласия от всех участников исследования или их родителей.

Критерии включения: все пациенты на ИВЛ отделения интенсивной терапии в возрасте от 28 дней до 2 лет.

Критерии исключения:

1. Пациенты с множественными врожденными пороками развития.
2. Пациенты с неврологическими заболеваниями.
3. Пациенты после остановки сердца.

Инструменты исследования

1. Данные истории болезни.
2. Данные первичного тщательного клинического осмотра и антропометрии.
3. Диагностическое обследование:
 - общий клинический анализ крови на гематологическом анализаторе Sysmex XT-1800i (Sysmex, Кобе, Япония); исследование мазков, окрашенных по Лейшману, на морфологию эритроцитов и дифференциальный подсчет лейкоцитов,
 - анализ функции печени и почек и показателей электролитов в сыворотке крови (Beckman AU 680, США),
 - коагулограмма: протромбиновое время, протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (Stago STA Compact Max, Франция);

d. Procedures

1. Fiber optic endoscopic evaluation of swallowing (FEES) using mobile FEES system (Fiber Rhinolaryngoscope, Olympus America, USA), which is a bedside test performed with the use of flexible fiberoptic laryngoscope that passes transnasally into the pharynx and observes swallowing. It provides detailed information about the nose, pharynx, larynx. FEES was performed early after intubation, extubation, and after three months of follow-up for patients diagnosed with palatopharyngeal incoordination.

2. Videofluoroscopic swallow study (VFSS) using Siemens Healthineers Luminos dRF. VFSS is the gold standard for analyzing the swallowing physiology and detecting aspiration. The patient swallowing liquids are mixed with low-osmolar, non-ionic dye, while radiographic images are displayed on a monitor and videotaped. VFSS was done early after extubation and after three months of follow-up for patients diagnosed with palatopharyngeal incoordination. The PAS is a validated 8-point ordinal scale that quantifies penetration and aspiration events observed during instrumental swallow assessment. The scale ranges from 1 point (normal swallow: material does not enter airway) to 8 points (severe aspiration: material enters the airway, passes below the vocal folds, and no effort is made to eject) [4–6].

3. Low-osmolar, non-ionic dye swallow study for patients diagnosed with palatopharyngeal incoordination before PICU discharge using a series of X-rays with Siemens Healthineers Luminos dRF of the esophagus, stomach, and duodenum during and after swallowing a low-osmolar, non-ionic dye solution.

Statistical analysis

Data were collected, processed, and coded before being entered into the computer using IBM SPSS version 23. Quantitative data were expressed as ranges, standard deviations, and mean when parametric and interquartile range (IQR) when non-parametric. Qualitative variables were presented as percentages and numbers. The level of statistical significance was determined as follows: P-value < 0.01: highly significant (HS), P-value < 0.05: significant (S), and P-value > 0.05: non-significant (NS).

Results

According to Table 1, there were no significant differences between the studied groups in terms of sex, diagnosis, birth weight, consanguinity, term, NICU and PICU admission. Nevertheless, the palatopharyngeal group had a higher prevalence of previous NICU admissions, and male sex predominance was observed in all patients studied. The palatopharyngeal incoordination group was associated with low birth weight (46.2%). In contrast, there were significant differences in age between the studied groups, with the palatopharyngeal group being the youngest.

According to Table 2, there were significant differences between the studied groups according to FEES post-intubation, FEES post-extubation, VFSS post-extubation, and dye study, so patients were divided into five groups: group 1 – not affected infants ($n = 12$ (24%)); group 2 – infants with palatopharyngeal incoordination ($n = 13$ (26%)); group 3 – infants with palatopharyngeal incoordination and gastroesophageal reflux ($n = 3$ (6%)); group 4 – infants with reflux ($n = 10$ (20%)); group 5 – infants with congenital upper airway anomalies ($n = 12$ (24%)).

According to Table 3, there were significant differences between the studied groups regarding the PICU length of stay, as the palatopharyngeal incoordination groups had the most prolonged PICU stay.

• насыщение крови кислородом определялось с помощью чрескожной пульсоксиметрии (JAX-207 Finger Pulse Oximeter) и анализа газового состава артериальной крови,

• рентгенография грудной клетки с использованием аппарата GE Healthcare Optima XR240amx,

• эхокардиография с использованием аппарата Vivid E9 (GE Vingmed Ultrasound N-3191, Хортен, Норвегия).

4. Процедуры:

1) волоконно-оптическая эндоскопическая оценка глотания (FEES) с использованием мобильной системы FEES (Fiber Rhinolaryngoscope, Olympus America, США) – прикроватный тест, выполняемый с использованием гибкого волоконно-оптического ларингоскопа для визуального исследования состояния гортани, носа и глотки. FEES проводилась в ранние сроки после интубации, экстубации и через 3 мес. наблюдения за пациентами, у которых была диагностирована НГН;

2) видеофлюороскопическое исследование глотания (VFSS) с использованием системы Siemens Healthineers Luminos dRF. VFSS является золотым стандартом анализа физиологии глотания и выявления аспирации. Пациент проглатывает жидкость, смешанную с низкоосмолярным неионизированным контрастным веществом, а рентгенографические изображения выводятся на экран и записываются на видео. VFSS проводилась в ранние сроки после экстубации и через 3 мес. наблюдения за пациентами, у которых была диагностирована НГН. Шкала проникновения-аспирации (PAS) представляет собой 8-балльную порядковую шкалу, которая позволяет количественно оценить случаи проникновения и аспирации, наблюдаемые во время инструментальной оценки глотания. Шкала варьируется от 1 балла (нормальное глотание: вещество не попадает в дыхательные пути) до 8 баллов (тяжелая аспирация: вещество попадает в дыхательные пути, проходит ниже голосовых связок, а усилий, чтобы откашляться, у пациента нет) [4–6];

3) оценка глотания с помощью низкоосмолярного неионизированного контрастного вещества у пациентов с диагнозом НГН перед выпиской из ПОИТ с использованием серии рентгеновских снимков пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки во время и после проглатывания низкоосмолярного неионизированного контрастного вещества. Рентгенография была выполнена на аппарате Siemens Healthineers Luminos dRF.

Статистический анализ

Сбор, обработка и кодирование данных проводились перед вводом в компьютер с использованием программы IBM SPSS версии 23. Количественные данные были выражены в виде диапазонов, стандартных отклонений и средних значений (для параметрических критериев) и межквартильного размаха (IQR) (для непараметрических критериев). Качественные переменные были представлены в виде процентов и чисел. Уровень статистической значимости определялся следующим образом: p -значение < 0,01: высоко значимый (HS), p -значение < 0,05: значимый (S), p -значение > 0,05: не значимый (NS).

Результаты

Между исследуемыми группами пациентов не было обнаружено статистически значимых различий в отношении пола, диагноза, веса при рождении, кровного родства, сроков рождения, поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН) и ПОИТ, как показано в табл. 1. Тем не менее

In addition, there were significant differences between the studied groups in terms of the outcome, as group 1 (not affected infants) showed a 100% improvement; group 2 (infants with palatopharyngeal incoordination) showed a 92.3% improvement, and 7.7% of cases showed no improvement; group 3 (infants with palatopharyngeal incoordination and gastroesophageal reflux) showed a 66.7% improvement, and 33.3% died. Group 4 (infants with gastroesophageal reflux) demonstrated a 90% improvement, 10% for follow-up; group 5 (infants with congenital upper airway anomalies) showed a 33.3% improvement, 50% for surgery and 16.7% for follow-up.

According to Table 4, patients with palatopharyngeal incoordination showed an improvement in 87.5% of cases, no improvement in 6.3%, and mortality in 6.3%.

Discussion

The current study was conducted on 51 mechanically ventilated infants divided into five groups according to the results of FEES post-intubation, FEES post-extubation, VFSS post-extubation, and dye study: group 1 – not affected patients, group 2 – patients with

в группе пациентов с НГН наблюдалась более высокая частота госпитализаций в ОИТН. Также было отмечено преобладание мужского пола во всех исследуемых группах. Низкий вес при рождении преобладал в группе пациентов с НГН (46,2%). Исследуемые группы статистически значимо отличались по возрасту, при этом самый молодой возраст был зарегистрирован в группе пациентов с НГН.

Между исследуемыми группами были выявлены статистически значимые различия по показателям FEES после интубации, FEES после экстубации, VFSS после экстубации и теста с использованием контрастного вещества, в соответствии с которыми пациенты были разделены на пять групп: группа 1 – здоровые дети ($n = 12$ (24%)); группа 2 – дети с НГН ($n = 13$ (26%)); группа 3 – дети с НГН и гастроэзофагеальным рефлюксом ($n = 3$ (6%)); группа 4 – дети с рефлюксом ($n = 10$ (20%)); группа 5 – дети с врожденными пороками развития верхних дыхательных путей ($n = 12$ (24%)) (табл. 2).

Между группами пациентов были обнаружены статистически значимые различия по сроку пребывания в ПОИТ, с наиболее длительным пребыванием в группах пациентов с НГН (табл. 3).

Table 1. Comparison between the studied groups regarding demographic and medical history data
Таблица 1. Сравнение демографических и анамнестических характеристик пациентов исследуемых групп

	Not affected (group 1) / Здоровые пациенты (группа 1) $n = 12$	Palatopharyngeal incoordination (group 2) / Пациенты с НГН (группа 2) $n = 13$	Palatopharyngeal incoordination with reflux (group 3) / Пациенты с НГН и рефлюксом (группа 3) $n = 3$	Reflux (group 4) / Пациенты с рефлюксом (группа 4) $n = 10$	Congenital upper air way anomalies (group 5) / Пациенты с ВПРВДП (группа 5) $n = 12$	Test value / Тестовое значение	P-value / p-значение	Sig. / Значимость
Sex / Пол								
Female / Женский	6 (50.0%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	5 (41.7%)	3.991*	0.407	NS
Male / Мужской	6 (50.0%)	10 (76.9%)	3 (100.0%)	7 (70.0%)	7 (58.3%)			
Age, months / Возраст, мес.								
Median (IQR) / Медиана (IQR)	9 (3.75–11)	2 (2–3)	6 (3–12)	2.25 (1.5–6)	5 (3.75–12.5)	12.794*	0.012	S
Range / Диапазон	1.5–18	1–12	3–12	1–12	2–24			
Diagnosis / Диагноз								
Pneumonia / Пневмония	9 (75.0%)	11 (84.6%)	2 (66.7%)	10 (100.0%)	9 (75.0%)	3.530*	0.473	NS
Pneumonia and sepsis / Пневмония и сепсис	1 (8.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8.767*	0.067	NS
Pneumonia and failure to thrive / Пневмония и задержка в развитии	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)	2.257*	0.689	NS
Inspiratory stridor / Инспираторный стридор	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.7%)	6.597*	0.159	NS
Pneumonia and septic shock / Пневмония и септический шок	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3.231*	0.520	NS
Pneumonia and cystic fibrosis / Пневмония и муковисцидоз	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.904*	0.574	NS
Consanguinity / Кровное родство								
No / Нет	9 (75.0%)	11 (84.6%)	3 (100.0%)	5 (50.0%)	9 (75.0%)	4.822*	0.306	NS
Yes / Да	3 (25.0%)	2 (15.4%)	0 (0.0%)	5 (50.0%)	3 (25.0%)			
Term / Срок рождения								
Preterm / Раньше срока	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)	2.585*	0.629	NS
Full term / В срок	12 (100.0%)	12 (92.3%)	3 (100.0%)	9 (90.0%)	10 (83.3%)			
Birth weight / Вес при рождении								
Normal / Нормальный	11 (91.7%)	7 (53.8%)	3 (100.0%)	9 (90.0%)	9 (75.0%)	7.474*	0.113	NS
Low / Низкий	1 (8.3%)	6 (46.2%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	3 (25.0%)			
NICU admission / Поступление в ОИТН								
No / Нет	6 (50.0%)	2 (15.4%)	1 (33.3%)	6 (60.0%)	4 (33.3%)	5.749*	0.219	NS
Yes / Да	6 (50.0%)	11 (84.6%)	2 (66.7%)	4 (40.0%)	8 (66.7%)			
Previous PICU admission / Предыдущие поступления в ПОИТ								
No / Нет	10 (83.3%)	10 (76.9%)	3 (100.0%)	8 (80.0%)	5 (41.7%)	7.882*	0.096	NS
Yes / Да	2 (16.7%)	3 (23.1%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	7 (58.3%)			

P-value < 0.01: highly significant (HS); P-value < 0.05: significant (S); P-value > 0.05: non-significant (NS).
*: Chi-square test; *: Kruskal-Wallis test; PICU: pediatric intensive care unit; NICU: neonatal intensive care unit.
p-значение < 0,01: высоко значимый (HS); p-значение < 0,05: значимый (S); P-значение > 0,05: незначимый (NS).
* Критерий χ^2 ; * – критерий Краскела–Уоллиса; ВПРВДП – врожденные пороки развития верхних дыхательных путей.

palatopharyngeal incoordination, group 3 – patients with palatopharyngeal incoordination and gastroesophageal reflux, group 4 – patients with reflux, and group 5 – patients with congenital upper airway anomalies.

There were no significant differences between the studied groups in terms of sex, diagnosis, birth weight, consanguinity, term, NICU and PICU admission. However, there were more previous NICU admissions in the palatopharyngeal incoordination group and it was associated with low birth weight (46.2%). Significant differences

Между исследуемыми группами пациентов были выявлены статистически значимые различия в отношении исходов заболевания. В группе здоровых пациентов улучшение составило 100%; в группе пациентов с НГН – 92,3%, а в 7,7% случаев улучшения не наблюдалось; в группе пациентов с НГН и гастроэзофагеальным рефлюксом улучшение составило 66,7%, в 33,3% случаев наступил летальный исход; в группе пациентов с гастроэзофагеальным рефлюксом улучшение наступило в 90% случаев, в 10% – при последующем наблюдении; в группе пациентов с врожден-

Table 2. Comparison between the studied groups in terms of FEES post-intubation, FEES post-extubation, VFSS post-extubation, and the dye study

Таблица 2. Сравнение показателей FEES после интубации, FEES после экстубации, VFSS после экстубации и теста с использованием контрастного вещества между пациентами исследуемых групп

	Not affected (group 1) / Здоровые пациенты (группа 1) n = 12	Palatopharyngeal incoordination (group 2) / Пациенты с НГН (группа 2) n = 13	Palatopharyngeal incoordination with reflux (group 3) / Пациенты с НГН и рефлюксом (группа 3) n = 3	Reflux (group 4) / Пациенты с рефлюксом (группа 4) n = 10	Congenital upper air way anomalies (group 5) / Пациенты с ВПРВДП (группа 5) n = 12	Test value / Тестовое значение	P-value / p-значение	Sig. / Значимость
FEES post intubation / FEES после интубации								
Normal / Норма	12 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (100.0%)	0 (0.0%)			
Abnormal / Отклонение от нормы	0 (0.0%)	13 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	12 (100%)	42.627*	0.000	HS
Delay in initiation of swallowing / Затруднение в начале глотания	0 (0.0%)	8 (61.5%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	38.006*	0.000	HS
Penetration of the bolus into the laryngeal vestibule / Проникновение болюса в преддверие гортани	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.904*	0.574	NS
Aspiration of material below the true vocal folds / Аспирация вещества ниже истинных голосовых складок	0 (0.0%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	9.588*	0.048	S
Bolus residues in the hypopharynx after swallowing / Остатки болюса в гипофаринксе после глотания	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
Others / Другое	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (100%)	40.040*	0.000	HS
FEES post extubation / FEES после экстубации								
Normal / Норма	8 (66.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (100.0%)	0 (0.0%)			
Abnormal / Отклонение от нормы	4 (33.3%)	13 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	35.486*	0.000	HS
Delay in initiation of swallowing / Затруднение в начале глотания	0 (0.0%)	8 (61.5%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32.069*	0.000	HS
Penetration of the bolus into the laryngeal vestibule / Проникновение болюса в преддверие гортани	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2.904*	0.574	NS
Aspiration of material below the true vocal folds / Аспирация вещества ниже истинных голосовых складок	0 (0.0%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	11.823*	0.019	NS
Bolus residues in the hypopharynx after swallowing / Остатки болюса в гипофаринксе после глотания	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
Others / Другое	4 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (100.0%)	29.017*	0.000	HS
VFSS post extubation / VFSS после экстубации								
No penetration / Отсутствие пенетрации	12 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)			
Penetration / Наличие пенетрации	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	60.330*	0.000	HS
Aspiration / Наличие аспирации	0 (0.0%)	13 (100.0%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
Penetration aspiration scale / Шкала проникновения/аспирации (PAS)								
Normal / Норма	12 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (100.0%)	12 (100.0%)			
Abnormal / Отклонение от нормы	0 (0.0%)	13 (100.0%)	3 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
Dye study / Тест с использованием контрастного вещества								
No reflux / Отсутствие рефлюкса	12 (100.0%)	13 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	10 (83.3%)			
Moderate reflux / Умеренный рефлюкс	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (66.7%)	6 (60.0%)	0 (0.0%)			
Severe reflux / Выраженный рефлюкс	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (30.0%)	1 (8.3%)			
Axial hiatus hernia, moderate reflux / Аксиальная хиатальная грыжа, умеренный рефлюкс	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	66.577*	0.000	HS
Severe reflux up to cervical esophagus / Выраженный рефлюкс по направлению шейного отдела по пищеводу	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	0 (0.0%)			
Esophageal stricture with no reflux / Структура пищевода без рефлюкса	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)			

P-value < 0.01: highly significant (HS); P-value < 0.05: significant (S); P-value > 0.05: non-significant (NS).

*: Chi-square test; VFSS: videofluoroscopic swallow study; FEES: fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing.

p-значение < 0,01: высоко значимый (HS); p-значение < 0,05: значимый (S); p-значение > 0,05: незначимый (NS).

* Критерий χ^2 ; ВПРВДП – врожденные пороки развития верхних дыхательных путей.

Table 3. Comparison between the studied groups with respect to PICU length of stay and outcome

Таблица 3. Сравнение длительности пребывания в ПОИТ и исходов заболевания между пациентами исследуемых групп

	Not affected (group 1) / Здоровые пациенты (группа 1) n = 12	Palatopharyngeal incoordination (group 2) / Пациенты с НГН (группа 2) n = 13	Palatopharyngeal incoordination with reflux (group 3) / Пациенты с НГН и рефлюксом (группа 3) n = 3	Reflux (group 4) / Пациенты с рефлюксом (группа 4) n = 10	Congenital upper air way anomalies (group 5) / Пациенты с ВПРВДП (группа 5) n = 12	Test value / Тестовое значение	P-value / p-значение	Sig. / Значимость
PICU length of stay / Длительность пребывания в ПОИТ								
Median (IQR) / Медиана (IQR)	7 (6–12.5)	20 (14–21)	21 (18–40)	10 (6–14)	15 (9–40)	11.174 [≠]	0.025	S
Range / Диапазон	5–45	12–25	18–40	5–63	6–60			
Outcome / Оценка улучшения состояния								
Improved / Состояние улучшилось	12 (100.0%)	12 (92.3%)	2 (66.7%)	9 (90.0%)	4 (33.3%)			
For surgery / При оперативном вмешательстве	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (50.0%)			
For follow-up / При последующем наблюдении	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (10.0%)	2 (16.7%)	46.124 [*]	0.000	HS
Not improved / Отсутствие улучшения	0 (0.0%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			
Lethal outcome / Летальный исход	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)			

P-value < 0.01: highly significant (HS); P-value < 0.05: significant (S); P-value > 0.05: non-significant (NS).

*: Chi-square test; [≠]: Kruskal-Wallis test; PICU: pediatric intensive care unit.

p-значение < 0,01: высоко значимый (HS); p-значение < 0,05: значимый (S); p-значение > 0,05: незначимый (NS).

* Критерий χ^2 ; [≠] критерий Краскела–Уоллиса; ВПРВДП – врожденные пороки развития верхних дыхательных путей.

between the studied groups were detected regarding age, with the palatopharyngeal group being the youngest.

Differences were detected between the studied groups regarding anthropometric measurements, as the palatopharyngeal group demonstrated the lowest weight and height, so intubated by the smallest size of endotracheal tube. There were no statistically significant differences between the studied groups regarding ventilation modes, ventilation days, and oxygen saturation, but there were long ventilation days in the palatopharyngeal incoordination groups and the congenital upper airway anomalies group.

There were statistically significant differences between the studied groups regarding CRP, which was positive in the palatopharyngeal incoordination groups more than in the other groups, with more than 75% of the palatopharyngeal incoordination cases having positive CRP, indicating that the palatopharyngeal incoordination patients are susceptible to infection.

In the current study, infants were assessed with FEES after intubation and extubation, which revealed that 16 (31.3%) patients had palatopharyngeal incoordination and 12 (23.5%) patients had congenital upper airway diseases. Infants were also evaluated with VFSS post-extubation, which showed that 16 (31.3%) patients had penetration and aspiration.

In a prospective cross-sectional study on 50 infants and children with endotracheal intubation who were subjected to mechanical ventilation in four pediatric intensive care units, the total incidence of aspiration was 28% (n = 14) [7].

In previous study on 14 mechanically ventilated infants referred for swallow assessment, the low prevalence (7%) of aspiration in infants requiring mechanical ventilation differed from the 50% prevalence of aspiration reported in adult patients on long-term ventilation and the 33% prevalence of aspiration reported in adult patients on short-term ventilation. Perhaps the physiology of swallowing in infants is more stable than the physiology of swallowing in adults [8].

We performed a prospective cohort analysis of acute respiratory failure patients who needed mechanical ventilation and intensive care for at least 48 hours at four university-based tertiary medical institutions. The FEES examination was done 72 hours following extubation. The association between swallowing function and

Table 4. Comparison between the outcome in palatopharyngeal incoordination cases

Таблица 4. Сравнение исходов заболевания у пациентов с НГН

	Palatopharyngeal incoordination cases / Пациенты с НГН n = 16 (31.3%)
Improved / Улучшение состояния	14 (87.5%)
Not improved / Отсутствие улучшения	1 (6.3%)
Lethal outcome / Летальный исход	1 (6.3%)

ными пороками развития верхних дыхательных путей улучшение наступило в 33,3% случаев, в 50% – после оперативного вмешательства и в 16,7% – при последующем наблюдении.

У пациентов с НГН улучшение было зарегистрировано в 87,5% случаев, отсутствие улучшения – в 6,3% и смертность – в 6,3% (табл. 4).

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с участием 51 пациента, находившегося на ИВЛ. Пациенты были разделены на пять групп в соответствии с результатами FEES после интубации, FEES после экстубации, VFSS после экстубации и теста с использованием контрастного вещества: группа 1 – здоровые дети, группа 2 – дети с НГН, группа 3 – дети с НГН и гастроэзофагеальным рефлюксом, группа 4 – дети с рефлюксом, группа 5 – дети с врожденными пороками развития верхних дыхательных путей.

Между исследуемыми группами пациентов не было выявлено статистически значимых различий по полу, диагнозу, весу при рождении, кровному родству, сроку рождения, поступлению в ОИТН и ПОИТ. Однако в группе пациентов с НГН было значимо больше случаев предыдущих госпитализаций в ОИТН, и она также была связана с низким весом при рождении (46,2%). Исследуемые группы статистически значимо отличались по возрасту, при этом самого молодого возраста была группа пациентов с НГН.

Между группами были установлены статистически значимые различия в антропометрических показателях. У пациентов

anomalies was investigated using univariate and multivariate analysis. The final analysis included 213 patients in total. Aspiration was found in 70 patients (33%) [9].

In the present study, different types and timing of intervention were used depending on each patient's diagnosis, e.g., nasogastric feeding and thermal stimulation in patients with palatopharyngeal incoordination after extubation. Nasogastric feeding is used for patients without palatopharyngeal incoordination, such as those with congenital upper airway anomalies, for fear of aspiration, or oral intake intolerance. Therapeutic options for palatopharyngeal incoordination include neuromuscular stimulation, compensatory strategies, postural changes, dietary texture modifications, therapeutic exercises, and interventions to enhance swallowing functions [2, 10, 11]. In addition, speech-language pathologists should be incorporated into multidisciplinary teams and help to reduce complications resulting from post-extubation palatopharyngeal incoordination [12].

In a multi-center, randomized, controlled trial including 400 adult patients with oropharyngeal dysphagia in a mixed ICU, recently extubated after mechanical ventilation, the effectiveness of pharyngeal electrical stimulation (PES) treatment in reducing the severity of unsafe swallowing was evaluated. PES stimulates afferent sensory feedback for the responsible motor cortex, activates cortico-bulbar pathways, and increases swallow-related neurotransmitter concentrations, all of which contribute to improved swallowing [13, 14].

The current study identified 16 (31.3%) cases with palatopharyngeal incoordination, with 14 (87.5 %) cases showing improvement, 1 (6.3%) case showing no improvement, and 1 (6.3%) case resulting in a fatal outcome.

Risk factors for palatopharyngeal incoordination included the prevalence of previous NICU admission and low birth weight, and patients with palatopharyngeal incoordination were more prone to infections. Mechanical ventilation is not a risk factor for developing palatopharyngeal incoordination, however, it causes prolonged duration of mechanical ventilation and ICU stay. Early diagnosis and intervention in palatopharyngeal incoordination patients lead to favorable outcomes.

Conclusion

The clinical assessment of palatopharyngeal incoordination is the initial screening method for patients. Diagnostic workup was done after intubation, extubation, and three months of follow-up. The prevalence of palatopharyngeal incoordination was 31.3%. The risk factors for palatopharyngeal incoordination include low birth weight and the prevalence of previous NICU admission. Mechanical ventilation is not a risk factor for palatopharyngeal incoordination; nonetheless, it causes prolonged duration of mechanical ventilation and ICU stay. Patients with palatopharyngeal incoordination were found to be more susceptible to infection.

Early diagnosis and interventions, such as nasogastric feeding and thermal stimulation, can aid in improving swallowing function. After early diagnosis and management, patients with palatopharyngeal incoordination had favorable outcome and prognosis.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

с НГН был зарегистрирован самый низкий вес и рост, поэтому интубация проводилась с помощью эндотрахеальной трубки наименьшего размера. Статистически значимых различий в отношении режимов вентиляции, продолжительности вентиляции и насыщения кислородом не наблюдалось, однако в группах пациентов с НГН и врожденными пороками развития верхних дыхательных путей была зарегистрирована длительная вентиляция легких.

Исследуемые группы достоверно отличались по уровню С-реактивного белка (СРБ), который был положительным в группах пациентов с НГН достоверно чаще, чем в других группах. При этом у более чем 75% пациентов с НГН СРБ был положительным, что указывает на их восприимчивость к инфекциям.

В настоящем исследовании состояние детей оценивали с помощью волоконно-оптической эндоскопической оценки глотания (FEES) после интубации и экстубации, по результатам которой у 16 (31,3%) пациентов была диагностирована НГН, а у 12 (23,5%) – врожденные пороки развития верхних дыхательных путей. Состояние детей также оценивали с помощью видеофлюороскопического исследования глотания (VFSS) после экстубации, которое выявило случаи пенетрации и аспирация у 16 (31,3%) пациентов.

В проспективном поперечном исследовании с участием 50 младенцев и детей с интубацией трахеи, которым ИВЛ проводилась в четырех ПОИТ, общая частота аспирации составила 28% ($n = 14$) [7].

В исследовании с участием 14 детей на ИВЛ низкая распространенность (7%) аспирации у детей, нуждавшихся в ИВЛ, отличалась от распространенности аспирации, зарегистрированной у взрослых пациентов на длительной ИВЛ (50%), и зарегистрированной у взрослых пациентов на кратковременной ИВЛ (33%). Это может быть связано с тем, что физиология глотания у детей более стабильна, чем у взрослых [8].

Авторами настоящего исследования был проведен проспективный когортный анализ состояния пациентов с острой дыхательной недостаточностью, которым требовались ИВЛ и интенсивная терапия в течение не менее 48 ч. Исследование проводилось в четырех медицинских учреждениях при Университете Айн-Шамс. Пациентам выполняли FEES через 72 ч после экстубации. Связь между функцией глотания и пороками развития была исследована с помощью одномерного и многомерного анализа. Окончательный анализ включал 213 пациентов. Аспирация была обнаружена у 70 (33%) пациентов [9].

В исследовании применялись различные виды и сроки вмешательства в зависимости от диагноза каждого пациента, например питание через назогастральный зонд и тепловая стимуляция у пациентов с НГН после экстубации. Питание через назогастральный зонд используется у пациентов без НГН, например при наличии врожденных пороков развития верхних дыхательных путей, страха аспирации или непереносимости перорального приема пищи. Варианты лечения НГН включают нейромышечную стимуляцию, компенсаторные стратегии, коррекцию осанки, изменение рациона, лечебную гимнастику и мероприятия по улучшению функции глотания [2, 10, 11]. Кроме того, для обеспечения комплексного подхода к лечению необходима консультация логопеда для профилактики осложнений, возникающих в результате постэкстубационной НГН [12].

В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 400 взрослых пациентов с орофарингеальной дисфагией из отделения интенсивной терапии смешан-

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

References

1. Macht M, Wimbish T, Clark BJ, Benson AB, Burnham EL, Williams A, et al. Diagnosis and treatment of post-extubation dysphagia: Results from a national survey. *J Crit Care.* 2012;27:578-86. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.07.016
2. Rassameehiran S, Klomjit S, Mankongpaisarnrungrung C, Rakvit A. Postextubation Dysphagia. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2015;28:18-20. DOI: 10.1080/08998280.2015.11929174
3. Skoretz SA, Flowers HL, Martino R. The incidence of dysphagia following endotracheal intubation a systematic review. *Chest.* 2010;137:665-73. DOI: 10.1378/chest.09-1823
4. Alkhuwaiter M, Davidson K, Hopkins-Rossabi T, Martin-Harris B. Scoring the Penetration-Aspiration Scale (PAS) in Two Conditions: A Reliability Study. *Dysphagia.* 2022;37:407-16. DOI: 10.1007/s00455-021-10292-6
5. Steele CM, Grace-Martin K. Reflections on Clinical and Statistical Use of the Penetration-Aspiration Scale. *Dysphagia.* 2017;32:601-16. DOI: 10.1007/s00455-017-9809-z
6. Rosenbek JC, Robbins JA, Roecker EB, Coyle JL, Wood JL. A penetration-aspiration scale. *Dysphagia.* 1996;11:93-8. DOI: 10.1007/BF00417897
7. Amantéa SL, Piva JP, Sanches PRS, Palombini BC. Oropharyngeal aspiration in pediatric patients with endotracheal intubation. *Pediatr Crit Care Med.* 2004;5:152-6. DOI: 10.1097/01.PCC.0000112375.03516.70
8. Leder SB, Baker KE, Goodman TR. Dysphagia testing and aspiration status in medically stable infants requiring mechanical ventilation via tracheotomy. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:484-7. DOI: 10.1097/PCC.0b013e3181ceae50
9. Langmore SE, Krisciunas GP, Warner H, White SD, Dvorkin D, Fink D, et al. Correction to: Abnormalities of Aspiration and Swallowing Function in Survivors of Acute Respiratory Failure. (*Dysphagia.* 2021;36(5):831-841, DOI: 10.1007/s00455-020-10199-8). *Dysphagia.* 2021;36:842-53. DOI: 10.1007/s00455-020-10226-8
10. Alfonsi E, Merlo IM, Ponzio M, Montomoli C, Tassorelli C, Biancardi C, et al. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia: Implications for botulinum toxin treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:54-60. DOI: 10.1136/jnnp.2009.174698
11. Clark H, Lazarus C, Arvedson J, Schooling T, Frymark T. Evidence-based systematic review: Effects of neuromuscular electrical stimulation on swallowing and neural activation. *Am J Speech-Language Pathol.* 2009;18:361-75. DOI: 10.1044/1058-0360(2009)08-0088)
12. De Medeiros GC, Sassi FC, Mangilli LD, Zilberstein B, Furquim de Andrade CR. Clinical dysphagia risk predictors after prolonged orotracheal intubation. *Clinics.* 2014;69:8-14. DOI: 10.6061/clinics/2014(01)02
13. Zuercher P, Moret CS, Dziewas R, Schefold JC. Dysphagia in the intensive care unit: Epidemiology, mechanisms, and clinical management. *Crit Care.* 2019;23:1-11. DOI: 10.1186/s13054-019-2400-2
14. Suntrup-Krueger S, Bittner S, Recker S, Meuth SG, Warnecke T, Suttrup I, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:855-60. DOI: 10.1111/nmo.12783

Information about co-authors:

Hanan M. Ibrahim Youssef, Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University
Phone: +201001584662
E-mail: hananibrahim5@hotmail.com

Ahmed R. Rezk, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University
Phone: +201289873098
E-mail: Drahmedof200@yahoo.com

Abeer Maghawry Abdel Hameed Mohamed, Professor, Department of Radiology, Faculty of Medicine, Ain Shams University
Phone: +201005209545
E-mail: abeermaghawry@gmail.com

Ahmed Mohamed Refaat Salem, Lecturer, Department of Phoniatrics, Faculty of Medicine, Ain Shams University
Phone: +201003287969
E-mail: ahmed_mohamed@med.asu.edu.eg

ного типа, которым проводили экстубацию после ИВЛ, оценивалась эффективность применения фарингеальной электро-стимуляции (ФЭС) для снижения тяжести дисфагии. ФЭС основана на принципе пластичности и реорганизации коры головного мозга. Она стимулирует афферентную сенсорную обратную связь в сети глотания, активирует кортико-бульбарные пути и повышает концентрацию нейротрансмиттеров, связанных с глотанием, что способствует его улучшению [13,14].

В данном исследовании было выявлено 16 (31,3%) случаев НГН. Улучшение было зафиксировано в 14 (87,5%) случаях, отсутствие улучшения – в 1 (6,3%) случае, летальный исход – в 1 (6,3%) случае.

Факторы риска развития НГН включали частоту поступлений в отделение интенсивной терапии и низкий вес при рождении. Пациенты с НГН были более склонны к развитию инфекций. ИВЛ не является фактором риска развития НГН, однако она приводит к увеличению продолжительности ИВЛ и времени пребывания в отделении интенсивной терапии. Ранняя диагностика и вмешательство у пациентов с НГН способствуют благоприятным исходам.

Заключение

Клиническая оценка НГН является первым этапом обследования пациентов. В данном исследовании диагностика проводилась после интубации, экстубации и 3 мес. наблюдения. Распространенность НГН составила 31,3%. Факторами риска развития НГН являются низкий вес при рождении и частота поступлений в отделение интенсивной терапии. ИВЛ не является фактором риска развития НГН; тем не менее она приводит к увеличению продолжительности ИВЛ и времени пребывания в отделении интенсивной терапии. Пациенты с НГН более восприимчивы к инфекциям.

Ранняя диагностика и вмешательства, такие как питание через назогастральный зонд и тепловая стимуляция, могут способствовать улучшению функции глотания. После проведения ранней диагностики и лечения у пациентов с НГН прогнозировался благоприятный исход.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Информация о соавторах:

Ханан М. Ибрагим Юссуф, профессор кафедры педиатрии медицинского факультета Университета Айн-Шамс
E-mail: hananibrahim5@hotmail.com

Ахмед Р. Резк, доцент кафедры педиатрии медицинского факультета Университета Айн-Шамс
E-mail: Drahmedof200@yahoo.com

Абир Магаври Абдель Хамид Мохамед, профессор кафедры радиологии медицинского факультета Университета Айн-Шамс
E-mail: abeermaghawry@gmail.com

Ахмед Мохамед Рефаат Салем, преподаватель кафедры фониатрии медицинского факультета Университета Айн-Шамс
E-mail: ahmed_mohamed@med.asu.edu.eg

Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты

И.Н.Захарова¹, Н.Г.Сугян², О.А.Перминова³, А.А.Глобенко⁴, А.В.Капашин⁴, М.И.Багаева⁴

¹Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация;

²Химкинская областная больница, Московская область, Российская Федерация;

³Городская детская клиническая поликлиника №5, Пермь, Российская Федерация;

⁴АО «Валента Фарм», Москва, Российская Федерация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными инфекциями человека. Большую долю в возрастной структуре заболеваемости составляют дети раннего и дошкольного возраста. Это обусловлено рядом особенностей врожденного иммунитета, которые делают организм ребенка уязвимым к широкому спектру вирусных заболеваний. Именно поэтому приоритетной задачей в педиатрии является поиск эффективных и безопасных лекарственных препаратов для детей всех возрастных групп.

Целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, в лечении гриппа и других ОРВИ в сравнении с плацебо у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет.

Пациенты и методы. В исследование были включены 240 детей в возрасте от 6 мес. до 2 лет 11 мес. 14 дней включительно, у которых на момент рандомизации отмечались клинические признаки ОРВИ/гриппа. Все дети в дальнейшем были случайным образом распределены (рандомизированы) в 2 группы терапии: группу препарата Ингавирин® и группу плацебо. Исследуемый препарат принимали внутрь 1 раз в сутки в соответствии с таблицей масса/доза, в течение 5 дней. Максимальная длительность участия в исследовании для каждого пациента составляла не более 14 дней.

Результаты. Полученные результаты продемонстрировали превосходство препарата Ингавирин® над плацебо, выражающееся во времени до купирования симптомов заболевания и скорости элиминации возбудителя ОРВИ/гриппа.

Ключевые слова: грипп, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, Ингавирин®,

острые респираторные вирусные инфекции, противовирусная терапия

Для цитирования: Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Перминова О.А., Глобенко А.А., Капашин А.В., Багаева М.И. Новый подход в лечении гриппа и ОРВИ у детей младше трех лет: многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 28–35. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35

New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid

I.N.Zakharova¹, N.G.Sugyan², O.A.Perminova³, A.A.Globenko⁴, A.V.Kapashin⁴, M.I.Bagaeva⁴

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation;

²Khimki Regional Hospital, Moscow region, Russian Federation;

³City Children's Clinical Polyclinic No 5, Perm, Russian Federation;

⁴JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company, Moscow, Russian Federation

Acute respiratory viral infections (ARVIs), including influenza, are the most common human infections. Young children are particularly vulnerable to ARVIs due to the specificity of their immune system. Therefore, the search for new effective and safe drugs for children is one of the most important problems in pediatrics.

Для корреспонденции:

Мадина Ибрагимовна Багаева, медицинский советник АО «Валента Фарм»

Адрес: 121471, Москва, ул. Рябиновая, 26, стр. 10

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

Статья поступила 17.10.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Madina I. Bagaeva, medical advisor, JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

Address: 26/10 Ryabinovaya str., Moscow, 121471, Russian Federation

E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

The article was received 17.10.2022, accepted for publication 28.10.2022

Objective. To assess the efficacy and safety of Ingavirin® syrup 30 mg/5 mL for the treatment of ARVI in children aged 6 months to 3 years.

Patients and methods. This study included 240 children aged 6 months to 2 years 11 months and 14 days who had the symptoms of ARVI/influenza upon enrollment. Children were randomly assigned to one of the two groups to receive Ingavirin® or placebo. The drug was taken orally once a day in accordance with the weight/dose table for 5 days. The maximum duration of follow-up was 14 days.

Results. We found that Ingavirin® ensured more rapid symptom resolution and pathogen elimination than placebo.

Key words: *imidazolyl ethanamide pentandioic acid, Ingavirin®, acute respiratory viral infections, antiviral therapy*

For citation: Zakharova I.N., Sugyan N.G., Perminova O.A., Globenko A.A., Kapashin A.V., Bagaeva M.I. New approach to treat acute viral infections in children under 3 years of age: multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of imidazolyl ethanamide pentandioic acid. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 28–35. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-28-35

Несмотря на все предпринимаемые меры, острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, являются самыми распространенными инфекциями человека [1], и ведущую роль в возрастной структуре заболеваемости занимают дети раннего и дошкольного возраста. Так, на территории России каждый год регистрируется около 70 тыс. случаев заболевания на 100 тыс. населения детского возраста, что в 3,3 раза превышает аналогичный показатель у взрослых [2, 3].

Такое возрастное распределение заболеваемости может объясняться рядом особенностей врожденного иммунитета в грудном периоде (с 29-го дня по 12-й месяц) и периоде раннего детства (1–3 года) [4]. На протяжении 1 мес. после рождения иммунная система ребенка пребывает в состоянии физиологической депрессии, выражающейся в низкой цитотоксической активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров. К 4–6 мес. жизни происходит полная элиминация материнских иммуноглобулинов. Все это вкуче с низким уровнем всех типов эндогенных интерферонов (IFN), достигающим своего максимального значения лишь к пубертатному возрасту, делает организм ребенка уязвимым к широкому спектру вирусных заболеваний [5]. Именно поэтому приоритетной задачей в педиатрии является поиск эффективных и безопасных лекарственных препаратов для детей всех возрастных групп.

Значимые клинические результаты в терапии широкого спектра ОРВИ у взрослых и детей 3–17 лет демонстрирует препарат Ингавирин® (имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, АО «Валента Фарм», Россия). В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата в отношении вирусов гриппа типа А (А(Н1N1), в т.ч. «свиной» А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2), А(Н5N1)) и типа В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синтициального вируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов, в т.ч. вируса Коксаки и риновируса [6–9].

В 2020 г. по накопленным клиническим данным применения препарата Ингавирин® в детской популяции был проведен мета-анализ исследований. В мета-анализ были включены результаты трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 680 пациентов от 3 до 17 лет с диагнозом грипп/ОРВИ [10–12]. Полученные результаты подтвердили благоприятный профиль безопасности и высокую эффективность препарата Ингавирин®, проявляющуюся в сокращении общей продолжительности заболевания, уменьшении периода

лихорадки и сроков исчезновения интоксикационных и катаральных симптомов [13].

Кроме того, в первом квартале 2022 г. было завершено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата Ингавирин® у взрослых амбулаторных пациентов с COVID-19. Результаты исследования продемонстрировали, что шанс выздороветь при приеме Ингавирина в 1,46 раза выше, чем в группе плацебо, и подтвердили клиническое преимущество препарата Ингавирин®, проявляющееся в более выраженном или более быстром регрессе интоксикационных и катаральных симптомов COVID-19 [14]. Таким образом, для препарата Ингавирин® доказана клиническая эффективность в отношении высокопатогенной формы возбудителя респираторной инфекции – SARS-CoV-2, что также подтверждает целесообразность применения препарата в эмпирической терапии ОРВИ. По результатам данного исследования Ингавирин® включен в список возможных к назначению лекарственных средств для лечения COVID-19 Временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (16-я версия) [15].

Целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, в лечении гриппа и других ОРВИ в сравнении с плацебо у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет.

Пациенты и методы

В период с 01.04.2021 по 15.07.2022 проведено многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы III (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05269290). Исследование выполнено на базе 8 исследовательских центров России в соответствии с рекомендациями ICH E6 «Надлежащая клиническая практика» и Правилами надлежащей клинической практики, утвержденными Евразийской экономической комиссией.

В исследование были включены мальчики и девочки в возрасте от 6 мес. до 2 лет 11 мес. 14 дней включительно, у которых на момент скрининга/рандомизации отмечались клинические признаки ОРВИ/гриппа (температура тела выше 38,0°C, но не выше 39,0°C, без приема жаропонижающих средств в течение последних 8 ч); как минимум одно

из респираторных проявлений ОРВИ/гриппа (кашель, насморк/заложенность носа выраженностью не менее 2 баллов по 4-балльной шкале); снижение дневной активности ребенка и изменение ночного сна по сравнению с состоянием до болезни, а также отсутствовали показания к госпитализации и длительность заболевания от момента манифестации симптомов до включения в исследование не превышала 48 ч. От родителей/усыновителей всех пациентов было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями невключения являлись: наличие как минимум одного из эпидемических признаков COVID-19 (возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19 либо находящимся под наблюдением по COVID-19); положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2; выраженный общий интоксикационный синдром (резкое возбуждение с судорожным синдромом и потерей сознания на фоне гипертермии); геморрагический синдром; симптомы пневмонии и возможного острого респираторного дистресс-синдрома или дыхательной недостаточности; непереносимость действующего или вспомогательного вещества исследуемого препарата или компонентов плацебо, парацетамола; прием антибиотиков, противовирусных или иммуномодулирующих препаратов в течение <48 ч до начала исследования; применение системных, ингаляционных или назальных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 30 дней до начала исследования; проведение любой вакцинации пациента в течение 14 дней до включения в исследование; любые заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, печени, желудочно-кишечного тракта, эндокринной и нервной системы, тяжелые декомпенсированные хронические или острые заболевания или любые другие состояния/заболевания, которые, по мнению врача-исследователя, могли привести к тому, что участие в исследовании для пациента было небезопасным.

Исследование состояло из следующих периодов: скрининг/рандомизация/начало лечения (длительность – не более 1 дня), период лечения (длительность – 5 дней), период последующего наблюдения (до 13 ± 1 день после начала лечения). Длительность участия в исследовании для каждого пациента составляла не более 14 дней (рис. 1).

В качестве исследуемой терапии использовали препарат Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, или плацебо, соответствующее препарату Ингавирин®. Ингавирин® и плацебо принимали внутрь 1 раз в сутки в соответствии с таблицей масса/доза (таблица), в течение 5 последовательных дней. Вне зависимости от группы все пациенты также получали стандартную терапию гриппа/ОРВИ с учетом актуальных клинических рекомендаций [1]. К запрещенной терапии относились: противовирусные препараты, за исключением препарата Ингавирин®, интерфероны и индукторы интерферона; системные и местные антибактериальные препараты; системные ГКС, противокашлевые препараты.

Оценка эффективности и безопасности

В качестве первичной конечной точки (ПКТ) было принято время в часах, начиная с момента первого приема

препарата до купирования всех следующих симптомов и при условии сохранения достигнутого уровня каждого из симптомов не менее 24 ч: лихорадка (купированием лихорадки считалось достижение температуры тела <37,5°C в течение 24 ч без применения жаропонижающего препарата), кашель и/или насморк/заложенность носа (купированием кашля и насморка/заложенности носа считался момент, с которого родитель/усыновитель оценивал выраженность данных симптомов в 0–1 балл в течение 24 ч), возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна (момент, с которого ребенок по оценке родителя/усыновителя проявлял ту же дневную активность и вел себя в течение ночи, как до болезни, в течение 24 ч).

Гипотеза превосходства препарата Ингавирин® считалась доказанной, если разница по показателю «средняя продолжительность симптомов в группе» была не менее 0,5 суток (12 ч). При этом двусторонний 95%-й доверительный интервал (ДИ) для межгрупповой разницы для средней продолжительности симптомов не пересекает по нижней границе нулевое значение (обе границы 95% ДИ положительные) и значение *p*, полученное для одностороннего варианта *t*-критерия, составляет <0,025.

Вторичными конечными точками (ВКТ) эффективности являлись: время до купирования лихорадки; время до купирования кашля; время до купирования насморка/заложенности носа; частота развития осложнений ОРВИ; частота пациентов с подтвержденной методом полимеразной цеп-

Таблица. Схема приема препарата и плацебо
 Table. Treatment scheme for the drug and placebo

Диапазон массы тела, кг / Body weight range, kg	Доза, мг / Dose, mg	Доза, мл / Dose, mL
≤10,0	15	2,5
10,1–14,0	21	3,5
14,1–18,0	27	4,5
≥18,1	30	5,0

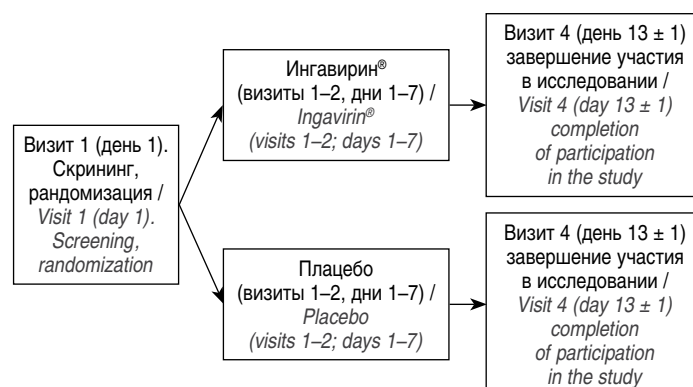


Рис. 1. Графическая схема исследования. Визит 1 (день 1) – скрининг/рандомизация/начало терапии; Визит 2 (день 3–4) – промежуточная оценка эффективности и безопасности; Визит 3 (день 6–7) – оценка эффективности и безопасности; Визит 4 (день 13 ± 1) – оценка эффективности и безопасности.

Fig. 1. Study flowchart. Visit 1 (day 1): screening/randomization/initiation of therapy; Visit 2 (day 3–4): interim assessment of efficacy and safety; Visit 3 (day 6–7): assessment of efficacy and safety; Visit 4 (day 13 ± 1): assessment of efficacy and safety.

ной реакции (ПЦР) вирусной инфекцией к визитам 1–3 (дни 1–7); потребность в парацетамоле или ибупрофене.

Для анализа параметров эффективности предполагалось построение графиков времени до наступления события с использованием множительного метода Каплана–Мейера, для сравнения групп по указанным параметрам – использование логрангового критерия либо критерия Вилкоксона–Гехана с расчетом относительного риска (Hazard Ratio/HR).

Оценка безопасности проводилась по общему количеству нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести, частоте и связи с применением исследуемого препарата/плацебо, а также частоте развития осложнений, ухудшения течения заболевания и возникновения потребности в госпитализации с момента первого приема любого препарата исследования и на протяжении всего исследования.

Размер выборки

Определение размера выборки было основано на предположении, что превосходство по показателю «средняя продолжительность симптомов» между группами составит не менее 0,5 суток (12 ч). В соответствии с приведенными расчетами требуемое количество рандомизированных пациентов составило 240 человек.

Статистический анализ

Основной анализ проводился в популяции пациентов, завершивших исследование в соответствии с протоколом, для которых вирусная инфекция была подтверждена методом ПЦР (per protocol/PP); дополнительный – в популяции всех рандомизированных детей на основании принципа «по намерению лечить» (full analysis set/FAS). Анализ безопасности включал всех без исключения пациентов, подвергшихся как минимум однократному воздействию исследуемого препарата или плацебо (safety).

Статистический анализ проводился при помощи специализированного программного обеспечения (StatSoft Statistica 13.3 и IBM SPSS Statistics 22). Количественные данные представлены в виде количества наблюдений, среднего арифметического, 95% ДИ для среднего (если не указано иное), стандартного отклонения, медианы, межквартильного размаха, минимума и максимума. Для оценки нормальности распределения количественных показателей было предусмотрено использование критерия Шапиро–Уилка, для оценки равенства дисперсий (гомоскедастичности) в группах – критерия Левина или критерия Бартлетта. Качественные данные представлены в виде абсолютных частот (количества наблюдений), относительных частот (процентов) и 95% ДИ (если не указано иное). Показатели оценки риска (относительный риск (relative risk), отношение шансов (odds ratio), отношение рисков дожития (hazard ratio)) представлены в виде точечных оценок и 95% ДИ. Предшествующие и сопутствующие заболевания, операции, травмы, а также НЯ закодированы с использованием классификатора MedDRA в текущей на момент закрытия базы данных версии (версия 25.0).

Результаты исследования и их обсуждение

Всего в исследование были включены 240 пациентов, случайным образом распределенные (рандомизированные) в 2 группы: 120 пациентов в группу препарата Ингавирин® и

120 пациентов в группу плацебо. Рандомизация пациентов осуществлялась посредством интерактивной online-системы рандомизации (IWRS). Завершили исследование 237 пациентов: 118 пациентов в группе препарата Ингавирин®, 119 пациентов в группе плацебо. Преждевременно выбыли 3 пациента: 2 пациента из группы Ингавирин® (ошибочное включение, необходимость дополнительного лечения) и 1 из группы плацебо (признаки развития осложнений). Из 237 пациентов подтвержденная методом ПЦР вирусная инфекция (ОРВИ/грипп) была выявлена у 83 пациентов: 49 пациентов в группе Ингавирин® и 34 пациента в группе плацебо. Таким образом, популяция PP с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией составила 83 пациента, а популяция FAS – 240 пациентов.

Средний возраст пациентов в группе Ингавирин® составил $696,91 \pm 241,66$ дня ($1,9 \pm 0,6$ года), средний вес тела – $12,15 \pm 1,71$ кг. В группе плацебо средний возраст пациентов составил $675,72 \pm 278,40$ дня ($1,85 \pm 0,7$ года), вес тела – $11,97 \pm 1,97$ кг. Анализ демографических, антропометрических, клинических данных и данных анамнеза пациентов не выявил значимых различий между группами.

Анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции PP показал, что среднее время до купирования всех симптомов у пациентов группы Ингавирин® составило $70,81 \pm 34,10$ ч (95% ДИ: 61,02; 80,60), у пациентов группы плацебо – $92,57 \pm 59,22$ ч (95% ДИ: 71,91; 113,23). Разница средних значений времени до купирования всех симптомов между группами плацебо и Ингавирин® составила 21,76 ч (95% ДИ для разницы средних: 1,32; 42,19) (рис. 2). Значение p , полученное для одностороннего варианта t -критерия, составило $<0,025$ ($p = 0,019$). Следовательно, гипотеза превосходства

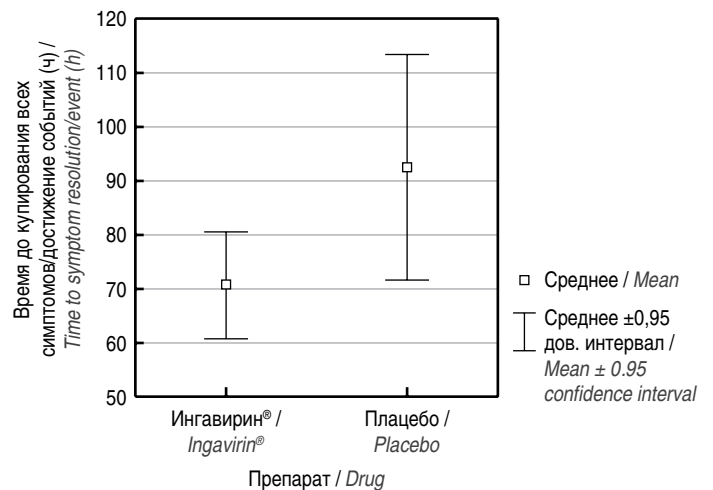


Рис. 2. График средних значений и 95% ДИ для времени в часах до купирования всех симптомов в группах. Популяция PP. Среднее время до купирования всех симптомов (достижения событий) у пациентов группы Ингавирин® составило $70,81 \pm 34,10$ ч (95% ДИ: 61,02; 80,60); у пациентов группы плацебо – $92,57 \pm 59,22$ ч (95% ДИ: 71,91; 113,23).

Fig. 2. Chart showing mean values and 95% CIs for the time in hours to resolution of all symptoms in the groups. The PP population. Mean time in hours to resolution of all symptoms (achievement of events) in patients from the Ingavirin® group was 70.81 ± 34.10 hours (95% CI: 61.02; 80.60); in patients from the placebo group, this time was 92.57 ± 59.22 hours (95% CI: 71.91; 113.23).

исследуемого препарата Ингавирин® над плацебо считается доказанной.

Анализ оценки эффективности по ПКТ в популяции FAS продемонстрировал среднее значение времени до купирования всех симптомов у пациентов группы Ингавирин®, равное $62,10 \pm 34,34$ ч (95% ДИ: 55,89; 68,30), у пациентов группы плацебо – $80,40 \pm 47,74$ ч (95% ДИ: 71,74; 89,07). Разница средних значений времени до купирования всех симптомов между группами плацебо и Ингавирин® составила 18,31 ч (95% ДИ для разницы средних: 7,72; 28,90) (рис. 3). Значение p для одностороннего варианта t -критерия составило $<0,025$ (односторонний $p < 0,001$). Гипотеза превосходства препарата Ингавирин® также доказана.

Таким образом, и основной и дополнительный анализ ПКТ продемонстрировал превосходство исследуемого препарата Ингавирин® над плацебо в отношении времени от момента первого приема препарата до купирования всех симптомов: лихорадка; кашель и/или насморк/заложенность носа; возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна.

При оценке эффективности по ВКТ были выявлены статистически значимые ($p = 0,0199$) различия по показателю «время до купирования лихорадки» между группой Ингавирин® и группой плацебо в популяции PP. Среднее значение времени до купирования лихорадки у пациентов группы Ингавирин® составило $27,35 \pm 24,44$ ч, у пациентов группы плацебо – $39,43 \pm 26,46$ ч. Медиана времени до купирования лихорадки в группе Ингавирин® была равна 24,08 ч, в группе плацебо – 37,94 ч (рис. 4).

По показателю «частота развития осложнений ОРВИ и гриппа» как в популяции PP, так и в популяции FAS между

исследуемыми группами не было выявлено статистически значимых различий. Однако в группе плацебо было зарегистрировано одно осложнение, острый правосторонний катаральный отит, которое было репортировано как НЯ.

Сравнительный анализ по частоте пациентов с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией (ОРВИ/гриппом) продемонстрировал, что в популяции FAS к визиту 3 (7-й день) в группе Ингавирин® отмечалась более выраженная динамика по снижению данного показателя по сравнению с группой плацебо (визит 1–3: в группе Ингавирин® снижение с 40,83% (49/120) до 5,83% (7/120), в группе плацебо – с 28,33% (34/120) до 10,83% (13/120), что свидетельствует о более быстрой элиминации возбудителя ОРВИ/гриппа при применении препарата Ингавирин®.

Также в соответствии с протоколом исследования проводилась оценка потребности пациентов в парацетамоле или ибупрофене: за время исследования применение ибупрофена не потребовалось ни одному пациенту, а сравнительный анализ суммарной суточной дозы (мл) парацетамола показал отсутствие статистически значимых различий между группами.

За время проведения исследования было зарегистрировано 7 НЯ у 6 пациентов. В результате сравнительного анализа НЯ по их наличию, степени тяжести, причинно-следственной связи с препаратом и исходам не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий. При этом в группе плацебо было зарегистрировано 6 НЯ у 5 пациентов (причинно-следственная связь НЯ была расценена как возможная и неопределенная), в группе препарата Ингавирин® – 1 НЯ у 1 пациента (причинно-следственная связь неопределенная).

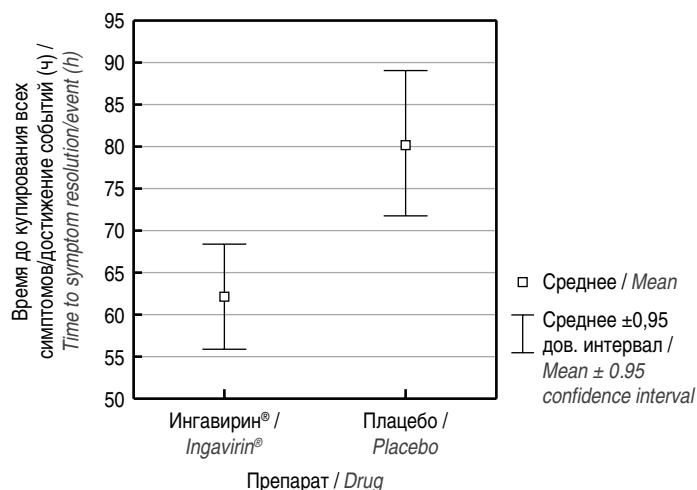


Рис. 3. График средних значений и 95% ДИ для времени в часах до купирования всех симптомов в группах. Популяция FAS. Среднее значение времени до купирования всех симптомов (достижения событий) у пациентов группы Ингавирин® составило $62,10 \pm 34,34$ ч (95% ДИ: 55,89; 68,30); у пациентов группы плацебо – $80,40 \pm 47,74$ ч (95% ДИ: 71,74; 89,07).

Fig. 3. Chart showing mean values and 95% CIs for the time in hours to resolution of all symptoms in the groups. The FAS population. Mean time in hours to resolution of all symptoms (achievement of events) in patients from the Ingavirin® group was 62.10 ± 34.34 h, (95% CI: 55.89; 68.30); in patients from the placebo group, this time was 80.40 ± 47.74 h (95% CI: 71.74; 89.07).

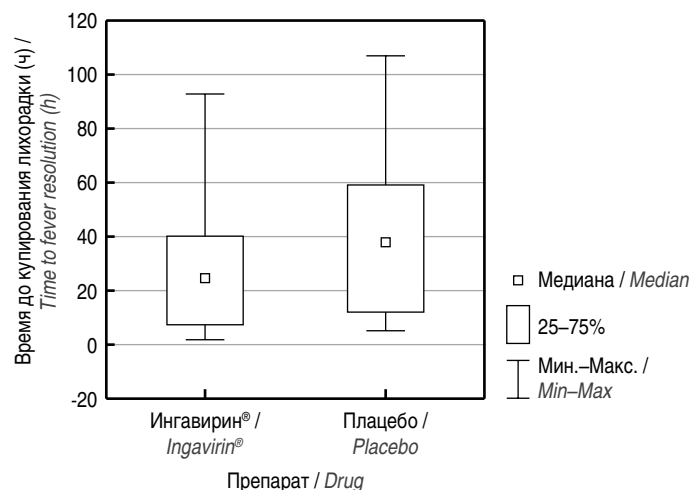


Рис. 4. Диаграмма размаха по группам по показателю «время до купирования лихорадки». На графике представлены медианы, 25–75%-е квантили, минимальные и максимальные значения времени (ч) до купирования лихорадки для группы препарата Ингавирин® и плацебо.

Fig. 4. Boxplot demonstrating time to fever resolution in groups. The graph shows the medians, 25–75% quantiles, minimum and maximum values of time (h) to fever resolution in the Ingavirin® and placebo groups.

Госпитализация не потребовалась ни одному пациенту. Также не было выявлено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных показателей и физического обследования.

Заключение

Механизм действия препарата Ингавирин® реализуется за счет увеличения экспрессии рецептора интерферона I типа IFNAR на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, что приводит к повышению чувствительности клеток к сигналам эндогенного интерферона [16]. Подобный механизм действия также препятствует формированию устойчивости возбудителя, что является весомым преимуществом ввиду постоянно растущей резистентности возбудителей ОРВИ к противовирусным препаратам [17].

Перечисленные свойства препарата выгодно дополняют результаты проведенного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности применения сиропа Ингавирин® в лечении гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 6 мес. до 3 лет. Полученные в ходе исследования выводы доказывают превосходство препарата Ингавирин® над плацебо в отношении времени до наступления клинического улучшения (купирование лихорадки, купирование кашля и насморка/заложенности носа, возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна). Также были выявлены статистически значимые различия по показателю «время до купирования лихорадки» и установлена более быстрая элиминация возбудителя ОРВИ/гриппа в пользу препарата Ингавирин®. Уже к 3-му визиту (7-й день) доля пациентов с подтвержденной методом ПЦР вирусной инфекцией в группе Ингавирин® уменьшилась на 85,7% (с 49 до 7 пациентов). Снижение по этому же показателю в группе плацебо составило только 61,8% (с 34 до 13 пациентов). Сравнительный анализ НЯ показал сопоставимую безопасность исследуемого препарата с плацебо. Кроме того, в ходе терапии отмечалась высокая приверженность лечению: комплаентность всех пациентов, участвующих в исследовании, составила 100%. Таким образом, благоприятный профиль польза/риск и доказанная в ряде клинических исследований и мета-анализа эффективность препарата Ингавирин® позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора в терапии гриппа и других ОРВИ у детей в возрасте от 6 мес.

Выводы

1. Применение препарата Ингавирин® сокращает время до клинического улучшения (купирование лихорадки, купирование кашля и насморка/заложенности носа, возвращение ребенка к нормальной дневной активности и нормализация ночного сна) у пациентов с ОРВИ и гриппом.

2. В популяции пациентов с подтвержденным возбудителем респираторной инфекции Ингавирин® по сравнению с группой плацебо на 21,7 ч сокращал среднее значение времени от первого приема препарата до купирования всех симптомов заболевания.

3. Установлено статистически значимо более выраженное влияние препарата Ингавирин® на время до купирования лихорадки: среднее значение времени до купирования

лихорадки у пациентов группы Ингавирин® было меньше на 0,5 суток (12,08 ч).

4. В ходе терапии препаратом Ингавирин® установлена более быстрая элиминация возбудителя ОРВИ/гриппа по сравнению с группой плацебо: к 3-му визиту доля пациентов с подтвержденной вирусной инфекцией в группе Ингавирин® уменьшилась на 85,7%, в группе плацебо – на 61,8%.

5. Продемонстрирована высокая безопасность и переносимость препарата Ингавирин®: в группе препарата Ингавирин® было зарегистрировано 1 НЯ у 1 пациента, в группе плацебо – 6 НЯ у 5 пациентов.

Благодарности

Выражаем благодарность медицинским центрам, принявшим участие в клиническом исследовании «Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Ингавирин®, сироп, 30 мг / 5 мл, у детей в возрасте 6 мес. – 2 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне стандартной терапии»: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Пермского края «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь; ООО «Уромед», Смоленск; ООО «Профессорская клиника», Пермь; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника №45 Невского района», Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская поликлиника №44», Санкт-Петербург; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Республика Башкортостан, Уфа; ООО «ПитерКлиника», Санкт-Петербург; Государственное автономное учреждение здравоохранения Московской области «Химкинская областная больница», Московская область, Химки.

Acknowledgements

We thank medical centers participated in the 'Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of Ingavirin® syrup 30 mg/5 mL as an addition to standard therapy in children aged 6 months to 2 years with influenza and other acute respiratory viral infections,' including City Children's Polyclinic No 5, Perm; Children's City Polyclinic No 45 of the Nevskiy district, Saint Petersburg; Children's City Polyclinic No 44, Saint Petersburg; Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Republic of Bashkortostan, Ufa; PiterKlinika LLC, Saint Petersburg; Khimki Regional Hospital, Moscow region, Khimki.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Источник финансирования

Работа финансировалась АО «Валента Фарм» (Россия).

Financial support

The study was funded by JSC Valenta Pharm (Russia).

Литература

1. Союз педиатров России. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей. Клинические рекомендации. 2018 г.
2. Осидак ЛВ, Дондурей ЕА, Образцова ЕВ, Головачева ЕГ, Афанасьева ИО. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(3):33-38.
3. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005 Aug;22(4):367-74. DOI: 10.1093/fampra/cmi035
4. Педиатрия. Учебник для медицинских вузов. Под ред. Шабалова НП. СПб.: СпецЛит, 2003.
5. Пропедевтика детских болезней. Учебник для студентов медицинских вузов. Под ред. Геппе НА, Подчерняевой НС. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Колобухина ЛВ, Меркулова ЛМ, Щелканов МЮ, Бурцева ЕИ, Исаева ЕИ, Малышев НА, и др. Эффективность Ингавирина в лечении гриппа у взрослых. Терапевтический архив. 2009;81(3):51-53.
7. Колобухина ЛВ, Малышев НА, Меркулова ЛМ, Бурцева ЕИ, Щелканов МЮ. Изучение эффективности и безопасности нового противовирусного препарата Ингавирин при лечении больших гриппом. РМЖ. 2008;16(22):1502-1506.
8. Исаева ЕИ, Небольсин ВЕ, Козулина ИС, Морозова ОВ. Изучение противовирусной активности Ингавирина *in vitro* в отношении метапневмовируса человека. Вопросы вирусологии. 2012;1:34-38.
9. Зарубаев ВВ, Слита АВ, Сироткин АК, Беляевская СВ, Небольсин ВЕ, Рейхарт ДВ, и др. Влияние Ингавирина на ультраструктурные особенности морфогенеза аденовирусной инфекции *in vivo*. Вопросы вирусологии. 2012;3:17-23.
10. Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Кузнецов ВИ, Зрячкин НИ, Ситников ИГ, Перминова ОА, и др. Новые возможности терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. Вопросы практической педиатрии. 2015;10(5):21-28.
11. Геппе НА, Теплякова ЕД, Шульдяков АА, Ляпина ЕП, Перминова ОА, Мартынова ГП, и др. Инновации в педиатрии: оптимальный клинический эффект при лечении ОРВИ у детей препаратом комплексного действия. Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 2016;95(2):96-103.
12. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Колосова НГ, Яблокова ЕА. Клиническая эффективность и безопасность применения имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у пациентов в возрасте 3–6 лет с гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями по результатам двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового исследования. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174
13. Геппе НА, Малахов АБ, Кондюрина ЕГ. Обоснование выбора противовирусной терапии ОРВИ в педиатрии (мета-анализ клинических исследований эффективности имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты у детей разных возрастных групп). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(3):106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114
14. Горелов АВ, Малявин АГ, Антонова ЕА, Побединская ТА, Глобенко АА, Капашин АВ, и др. Оценка эффективности и безопасности противовирусной терапии COVID-19 препаратом имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. Инфекционные болезни. 2022;20(2):6-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15
15. Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции, версия 16 (18.08.2022).
16. Ашахер Т, Крохин А, Кузнецова И, Ленгл Й, Небольсин В, Егоров А, и др. Влияние препарата Ингавирин® (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) на интерфероновый статус клеток в условиях вирусной инфекции. Эпи-

демиология и инфекционные болезни. 2016;21(4):196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205

17. Романовская АА, Дурыманов АМ, Шаршов КА, Зайковская АВ, Суслопаров ИМ, Шестопапов АМ, и др. Изучение чувствительности вирусов гриппа А (H1N1), вызвавших заболевания в апреле–мае 2009 года, к противовирусным препаратам в культуре клеток МДСК. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(5-6):41-47.

References

1. Soyuz pediatrov Rossii. Ostraya respiratornaya virusnaya infektsiya (ORVI) u detei. Klinicheskie rekomendatsii. 2018 g. (In Russian).
2. Osidak LV, Dondurey EA, Obratsova EV, Golovacheva EG, Afanasieva OI. Morbidity pattern and modern approaches to ARVI treatment in children. *Russian Medical Inquiry.* 2019;3(3)33-38. (In Russian).
3. Hay AD, Heron J, Ness A; ALSPAC study team. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract.* 2005 Aug;22(4):367-74. DOI: 10.1093/fampra/cmi035
4. Peditriya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. Pod red. Shabalova NP. SPb.: SpetsLit Publ, 2003. (In Russian).
5. Propedevtika detskikh boleznei. Uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov. Pod red. Geppe NA, Podchernyaevoi NS. M.: GEOTAR-Media Publ, 2008. (In Russian).
6. Kolobukhina LV, Merkulova LN, Schelkanov MYu, Burtseva EI, Isaeva EI, Malyshev NA, et al. Efficacy of ingavirin in influenza treatment in adults. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(3):51-53. (In Russian).
7. Kolobukhina LV, Malyshev NA, Merkulova LN, Burtseva EI, Shchelkanov MYu. Study of the efficacy and safety of the new antiviral drug Ingavirin in the treatment of patients with influenza. *Russian Medical Journal.* 2008;16(22):1502-1506. (In Russian).
8. Isayeva EI, Nebolsin VE, Kozulina IS, Morozova OV. *In vitro* investigation of the antiviral activity of Ingavirin® against human metapneumovirus. *Problems of Virology.* 2012;1:34-38. (In Russian).
9. Zarubayev VV, Slita AV, Sirotkin AK, Belyaevskaya SV, Nebolsin VE, Reikhardt DV, et al. Effect of Ingavirin® on the ultrastructure of the morphogenesis of adenovirus infection *in vivo*. *Problems of Virology.* 2012;3:17-23. (In Russian).
10. Shul'dyakov AA, Lyapina EP, Kuznetsov VI, Zryachkin NI, Sitnikov IG, Perminova OA, et al. New possibilities in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2015;10(5):21-28. (In Russian).
11. Geppe NA, Teplyakova ED, Shuldyakov AA, Lyapina EP, Perminova OA, Martynova GP, et al. Innovations in pediatrics: the optimal clinical effect in acute respiratory viral infections treatment in children with complex action drug. *Pediatría n.a. G.N.Speransky.* 2016;95(2):96-103. (In Russian).
12. Geppe NA, Kondyurina EG, Kolosova NG, Jablokhova EA. Clinical Efficacy and Safety of Pentanedioic Acid Imidazolyl Ethanamide in Patients Aged 3 to 6 years with Influenza and other Acute Respiratory Viral Infections Based on the Results of Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Multicenter Study. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2020;65(6):166-174. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-166-174 (In Russian).
13. Geppe NA, Malakhov AB, Kondyurina EG. Rationale for the choice of ARVI antiviral therapy in pediatrics (meta-analysis of pentanedioic acid imidazolyl ethanamide clinical studies for ARVI treatment in children of different age groups). *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2020;15(3):106-114. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-106-114 (In Russian).
14. Gorelov AV, Malyavin AG, Antonova EA, Pobedinskaya TA, Globenko AA, Kapashin AV, et al. Efficacy and safety of imidazolyl ethanamide pentanedioic acid

- for COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Infekc. bolezni (Infectious Diseases)*. 2022;20(2):6-15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-2-6-15 (In Russian).
15. Vremennye metodicheskie rekomendatsii po profilaktike, diagnostike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii, versiya 16 (18.08.2022). (In Russian).
16. Thomas Aschacher, Artem Krokhin, Irina Kuznetsova, Johannes Längle, Vladimir Nebolsin, Andrej Egorov, et al. Effect of the antiviral drug Ingavirin® (imidazolyl ethanamide pentandioic acid) on the interferon status of cells under conditions of viral infection. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal)*. 2016;21(4):196-205. DOI: 10.18821/1560-9529-2016-21-4-196-205 (In Russian).
17. Romanovskaya AA, Durymanov AM, Sharsov KA, Zaikovskaya AV, Susloparov IM, Shestopalov AM, et al. Investigation of susceptibility of influenza viruses A (H1N1), the cause of infection in humans in april-may 2009, to antivirals in MDCK cell culture. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2009;54(5-6):41-47. (In Russian).

Информация о соавторах:

Захарова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования
E-mail: zakharova-rmapo@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н.Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заместитель главного врача по педиатрии Химкинской областной больницы
E-mail: narine6969@mail.ru

Перминова Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части Городской детской клинической поликлиники №5 г. Перми
E-mail: perminova20062006@yandex.ru

Глобенко Александр Александрович, медицинский директор АО «Валента Фарм»
E-mail: Aleksandr.Globenko@valentapharm.com

Капашин Алексей Валерьевич, руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований АО «Валента Фарм»
E-mail:aleksey.kapashin@valentapharm.com

Information about authors:

Irina N. Zakharova, PhD, MD, DSc, Professor, head of G.N.Spranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education

Narine G. Sugyan, PhD, MD, associate Professor in G.N.Spranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education; deputy chief pediatrician of the Khimki Regional Hospital

Olga A. Perminova, PhD, MD, deputy chief doctor for medicine in the City Children's Polyclinic No 5

Aleksandr A. Globenko, medical director of JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

Aleksey V. Kapashin, head of the group for the development and analysis of clinical trial documents, JSC Valenta Pharm Pharmaceutical Company

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

Пристеночная и полостная кишечная микробиота у детей первого года жизни, рожденных от матерей с бронхиальной астмой

Цель исследования, результаты которого опубликованы в журнале «Вопросы детской диетологии» – изучение пристеночной и полостной кишечной микробиоты (КМ) у детей с высоким риском развития атопии в течение первого года жизни в зависимости от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде.

Проведено проспективное лонгитудинальное рандомизированное исследование, в которое включались пары «беременная женщина и ее ребенок». Основная группа – пациенты с высоким риском атопии (39 детей, рожденных через естественные родовые пути в срок от нормально протекавшей беременности у матерей, страдающих бронхиальной астмой). Контрольная группа – дети с низким риском атопии (26 детей, рожденных через естественные родовые пути в срок от нормально протекавшей беременности у здоровых матерей). В зависимости от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде выделены подгруппы А (дети на исключительно грудном вскармливании (ИГВ)) и Б (дети, получавшие молочные смеси). Кишечную микробиоту изучали на 2–3-е сутки и далее каждые 2 мес. до достижения ребенком возраста 1 года с забором кала и браш-биоптатов из прямой кишки. Оценку полостной и пристеночной КМ проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с группо- и видоспецифическими праймерами в динамике в 4 филумах, включающих 31 микроорганизм. На показатели КМ оказывали влияние: источник забора проб (показатели полостной КМ были выше, чем пристеночной, и нарастали по мере увеличения возраста детей); масса изученных микроорганизмов (с возрастом увеличивалась независимо от вида вскармливания в раннем неонатальном периоде, но наиболее разнообразная КМ отмечалась у детей с НРА); характер вскармливания ребенка (не оказывал влияния на массу представителей КМ за исключением *Clostridium difficile*, масса которого была более высокой у детей с НРА на ИГВ ($F(1,61) = 5,68; p = 0,020; \eta^2 p = 0,09$)), а также зависела от возраста ребенка на момент взятия пробы ($F(6,366) = 294,63; p < 0,001; \eta^2 p = 0,83$) (нарастала по мере увеличения возраста) и от источника забора пробы (выше в полостной КМ) ($F(1,61) = 141,12; p < 0,001; \eta^2 p = 0,70$). Наиболее существенное влияние на количественный и качественный состав КМ оказывало наличие бронхиальной астмы у матери.

У детей с высоким риском атопии отмечается большее разнообразие как полостной, так и пристеночной КМ. Наличие БА у матери – наиболее значимый фактор, модифицирующий КМ ребенка.

Косенкова Т.В., Бойцова Е.А., Кельмансон И.А., Зазерская И.Е.,
Новикова В.П., Лаврова О.В., Болдырева М.Н., Горелов А.В.

Пристеночная и полостная кишечная микробиота у детей первого года жизни,
рожденных от матерей с бронхиальной астмой.

Вопросы детской диетологии. 2022; 20(4): 5–20. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-4-5-20

Источник: www.phdynasty.ru

Паллиативная медицинская помощь детскому населению на федеральном и региональном уровне: экспертная оценка проблемы и новые вызовы системе здравоохранения

В.С.Ступак¹, А.А.Ишутин^{1,2}, Л.С.Золотарева^{2,3}, Е.С.Федулеева⁴

¹Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Москва, Российская Федерация;

²Московский областной хоспис (для детей), городской округ Домодедово, Российская Федерация;

³НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Резолюция о паллиативной помощи (ПП) Всемирной ассамблеи здравоохранения (2014) предлагает интеграцию ПП в процесс непрерывного оказания медицинской помощи на всех уровнях. В субъектах Российской Федерации (РФ) направления совершенствования организации ПП населению определяют территориальные программы развития здравоохранения.

Цель. Изучить мнение экспертов о качестве ПП в различных субъектах РФ для оптимизации оказания ПП детям.

Материалы и методы. Проспективное когортное исследование – экспертная оценка оказания ПП в 80 субъектах РФ в виде социологического опроса (анкетирования) – выполнено в октябре–декабре 2020 г. Было опрошено 276 главных внештатных специалистов федеральных округов РФ, субъектов РФ, руководителей органов управления здравоохранением, медицинских организаций, отделений педиатрической, неонатологической и акушерско-гинекологической служб.

Результаты. Респонденты высоко оценили качество ПП и оснащенность организаций, но отметили ограниченные территориальную доступность и объем ПП. По их мнению, служба оказания ПП нуждается в улучшении финансирования и расширении помощи на дому, в дневных стационарах и стационарах круглосуточного пребывания, а также в усилении правовой защиты пациентов.

Заключение. На территории РФ ПП – одно из приоритетных направлений развития медицины. Были приняты приказы №345н/372н и №348н, постановление №813, распоряжения по Московской области №4-р и №87-р, но в некоторых регионах сохраняются организационные проблемы, что требует расширения нормативно-правовой базы.

Ключевые слова: детская паллиативная помощь, дети, хоспис и паллиативная помощь, медико-организационные мероприятия, качество жизни, уменьшение страданий

Для цитирования: Ступак В.С., Ишутин А.А., Золотарева Л.С., Федулеева Е.С. Паллиативная медицинская помощь детскому населению на федеральном и региональном уровне: экспертная оценка проблемы и новые вызовы системе здравоохранения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 36–42. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-36-42

Palliative medical care for children at the federal and regional levels: analysis of expert opinions and new challenges to the healthcare system

V.S.Stupak¹, A.A.Ishutin^{1,2}, L.S.Zolotareva^{2,3}, E.S.Feduleeva⁴

¹Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization, Moscow, Russian Federation;

²Moscow Regional Pediatric Hospice, Domodedovo, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Золотарева Любовь Святославовна, младший научный сотрудник отдела детской реконструктивной и пластической хирургии НИИ клинической хирургии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; Детская городская клиническая больница им. Н.Ф.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы; методист Московского областного хосписа (для детей)

Адрес: 142032, Московская область, г.о. Домодедово, Константиново,

ул. Центральная, 1а

Телефон: (903) 545-1978

E-mail: l_zolotareva@mail.ru

ORCID 0000-0001-7662-8257

SPIN: 4553-0869

Статья поступила 30.05.2022, Статья принята в печать 28.10.2022 г.

For correspondence:

Lyubov S. Zolotareva, Junior Researcher, Department of Pediatric Reconstructive and Plastic Surgery, Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; Filatov Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Methodist, Moscow Regional Hospice for Children

Address: 1a Centralnaya str., Domodedovo, Moscow Region, 142032,

Russian Federation

Phone: (903) 545-1978

E-mail: l_zolotareva@mail.ru

ORCID 0000-0001-7662-8257, SPIN: 4553-0869

The article was received 30.05.2022, accepted for publication 28.10.2022

³Research Institute of Clinical Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University;

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

The Resolution on Palliative Care (PC) adopted by the World Health Assembly in 2014 implies PC integration into healthcare at all levels. In the Russian Federation, PC management and improvement are regulated by territorial health development programs.

Objective. To analyze expert opinions on the quality of PC in various regions of the Russian Federation to optimize pediatric PC.

Materials and methods. This prospective cohort study was conducted in 80 regions of the Russian Federation in October–December 2020. We interviewed 276 chief consultants, top healthcare executives, heads of healthcare institutions, pediatric departments, neonatology departments, and gynecological departments.

Results. Respondents reported high quality of PC and equipment in healthcare institutions. However, they also marked limited territorial accessibility and volume of PC. They believe that PC in Russia requires better funding and expansion of home care, medical care in day hospitals and regular hospitals, and improvement of legal protection of patients.

Conclusion. PC in the Russian Federation is one of the top priorities in healthcare. Several regulatory documents (including orders No 345n/372n and No 348n, resolution No 813, orders for the Moscow Region No 4-r and No 87-r) have been implemented. However, organizational problems still exist in some regions, which requires the improvement of the regulatory framework.

Key words: *pediatric palliative care, children, hospice and palliative care, medical and organizational measures, quality of life, suffering alleviation*

For citation: Stupak V.S., Ishutin A.A., Zolotareva L.S., Feduleeva E.S. Palliative medical care for children at the federal and regional levels: analysis of expert opinions and new challenges to the healthcare system. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 36–42. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-36-42

Паллиативная помощь (ПП) – подход к лечению, цель которого заключается в улучшении качества жизни пациентов с заболеваниями, угрожающими жизни, и членов их семей [1]. Детская ПП заключается в физической, психологической и духовной помощи ребенку и в поддержке членов его семьи [1–3]. Задачи ПП – облегчение боли, изменение отношения к жизни и смерти, поддержка психологического состояния и активности детей и их родственников. Качество жизни в приоритете перед отдалением летального исхода с позиций паллиативной медицины [1].

При оказании ПП выделены следующие контрольные точки: раннее начало, отсутствие зависимости от куративной помощи, социальные аспекты, комплексность и доступность в условиях медицинской организации и на дому [1].

Потребность в детской ПП оценивается в 21 млн пациентов в год [4] или от 20 до 120 на 10 000 детей [4] (63 на 100 000 для детей до 15 лет [1]). Более того, официальные статистические данные, вероятно, ниже реальных, т.к. перечни заболеваний, определяющих потребность в ПП, не включают некоторые заболевания и состояния, сопровождающиеся тяжелыми симптомами [4].

Современные достижения медицины, прогресс в методах лечения и создание новых фармацевтических препаратов увеличили ожидаемую продолжительность жизни пациентов с тяжелыми заболеваниями и, соответственно, потребность в ПП [5]. Расширение критериев живорождения в Российской Федерации (РФ) в 2012 г. повысило количество признаваемых живорожденными детей с экстремально низкой массой тела, которые отличаются повышенной частотой встречаемости врожденных пороков развития и других заболеваний [6–8]. В свою очередь, это привело к увеличению потребности в ПП.

В 2014 г. на Всемирной ассамблее здравоохранения была принята Резолюция о паллиативной помощи, в которой предлагается интеграция справедливых, основанных на фактических данных услуг ПП в процесс непрерывного ока-

зания медицинской помощи на всех уровнях [9]. Как указывает Всемирная организация здравоохранения, во всеобщем охвате населения медицинскими услугами ключевую роль играет доступность ПП [10].

ПП в РФ регламентируют следующие нормативно-правовые акты:

- Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», который определяет ПП;

- Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, которая гарантирует бесплатную ПП;

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31.05.2019 №345н/372н «Об утверждении Положения об организации оказания паллиативной медицинской помощи, включая порядок взаимодействия медицинских организаций, организаций социального обслуживания и общественных объединений, иных некоммерческих организаций, осуществляющих свою деятельность в сфере охраны здоровья»;

- Приказ №348н от 31 мая 2019 г. «Об утверждении перечня медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, предоставляемых для использования на дому»;

- Постановление №813 от 26.06.2019 «О внесении изменений в перечень отдельных видов медицинских изделий, происходящих из иностранных государств, в отношении которых устанавливаются ограничения допуска для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд»;

- региональные нормативно-правовые акты.

Территориальные программы развития здравоохранения в субъектах РФ определяют направления совершенствования организации ПП населению [11].

Служба оказания ПП детскому населению Московской области (МО) активно развивается в последние годы. Расширяются стационарные и амбулаторные формы ПП, а также объемы оказания ПП на дому. Ежемесячно ведется регистр детей, нуждающихся в ПП. Создан Координационный центр, осуществляющий маршрутизацию пациентов с учетом ресурсов медицинских организаций, их территориальной доступности и имеющихся потребностей. Разработаны новые локальные нормативно-правовые акты:

- Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 31.03.2022 №87-р «Об организации передачи от медицинской организации государственной системы здравоохранения Московской области пациенту (его законному представителю) медицинских изделий, предназначенных для поддержания функций органов и систем организма человека, для использования на дому при оказании паллиативной медицинской помощи в Московской области»;

- Распоряжение Министерства здравоохранения Московской области от 10.01.2022 №4-Р «Об организации оказания паллиативной медицинской помощи взрослому и детскому населению Московской области организациями государственной системы здравоохранения Московской области, в структуру которых входит выездная патронажная служба»;

- Постановление Правительства Московской области от 12.03.2019 №112/8 «Об утверждении Плана мероприятий ("дорожная карта") по достижению ключевых показателей развития конкуренции в Московской области на 2019–2021 годы».

В настоящее время существует необходимость определения «слабых мест», наблюдающихся при оказании ПП, определения курса развития ПП в РФ, а также оценки потребностей населения в оказании ПП.

Цель. Изучить мнение экспертов о качестве паллиативной медицинской помощи в различных субъектах РФ для оптимизации оказания ПП детям.

Материалы и методы

В рамках исследования качества и полноты оказания паллиативной медицинской помощи детскому населению было проведено проспективное когортное исследование – экспертная оценка реализуемых мероприятий по оказанию паллиативной медицинской помощи в 80 субъектах РФ, входящих в состав 8 федеральных округов, в виде социологического опроса (анкетирования) в октябре–декабре 2020 г. В роли экспертов выступили главные внештатные специалисты федеральных округов РФ, субъектов РФ, руководители органов управления здравоохранением, медицинских организаций, отделений, представляющих педиатрическую, неонатологическую и акушерско-гинекологическую службы. Опрос проводился авторами дистанционно. В опросе участвовали 276 человек, что составило 92% от общего числа разосланных анкет (300 анкет). Анкета состояла из 18 вопросов о качестве ПП. Основные вопросы анкеты отражены в таблицах ниже по тексту. По результатам социологического исследования получена информация о территориальной доступности и качестве оказания паллиативной медицин-

ской помощи детям на госпитальном, амбулаторно-поликлиническом этапе и на дому. Проведена оценка ресурсного сопровождения технологий паллиативной медицинской помощи детскому населению. Полученные данные направлены на разработку мероприятий по совершенствованию оказания паллиативной медицинской помощи детям на федеральном и региональном уровне.

Характеристика пациентов, нуждающихся в паллиативной помощи в Московской области

По данным регистра пациентов детского возраста, нуждающихся в ПП в МО, 25% составляют пациенты с детским церебральным параличом (G80 и G80.9), 14% – со спинальной мышечной атрофией (G12.1 и G12.9), 11% – с последствиями перинатального поражения центральной нервной системы (ЦНС) (G96), 5% – с эпилепсией (G40), 5% – с пороками развития ЦНС (Q00–Q07), 4% – с онкологическими заболеваниями (C00–C97), 4% – с бронхолегочной дисплазией (P27.1), 4% – с гидроцефалией и внутричерепной гипертензией (G91, G93), 3% – с хромосомными аномалиями (Q00–Q99), 3% – с дегенеративными заболеваниями ЦНС (G31), 3% – с врожденными миопатиями (G71.2), 19% – с другими заболеваниями, не поддающимися лечению.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся в программе SPSS IBM Statistics 26.0. Для описания порядковых данных применялись медиана и межквартильный размах. Для описания качественных данных использованы проценты. Кроме того, применялся анализ множественных ответов, при котором приводятся доли респондентов, ответивших определенным образом, и доли ответов среди общего числа ответов. Статистически значимым был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты исследования

Респонденты оценили территориальную доступность паллиативной медицинской помощи на 7,0 (5,0; 8,0) баллов из 10 ($n = 273$), качество оказываемой помощи – на 8,0 (6,0; 9,0) ($n = 272$), условия пребывания в медицинской организации – на 8,0 (7,0; 10,0) ($n = 258$), обеспеченность их медицинской организации современными методами обследования – на 8,0 (7,0; 9,0) ($n = 261$), оснащенность клиники современным оборудованием – на 8,0 (7,0; 9,0) ($n = 260$).

Территориальную доступность паллиативной медицинской помощи на 7 баллов из 10 и ниже оценили больше половины респондентов – 57,1% (156 из 273, ответивших на вопрос). Качество паллиативной медицинской помощи на 7 баллов из 10 и ниже оценили 43,8% экспертов (119 из 276, ответивших на вопрос). Условия пребывания пациентов в медицинской организации на 7 баллов из 10 и ниже оценили 29,1% экспертов (75 из 276, ответивших на вопрос). Обеспеченность своих медицинских организаций современными методами обследования на 7 баллов из 10 и ниже оценили 34,5% экспертов (90 из 276, ответивших на вопрос). Оснащенность своих клиник современным оборудованием на 7 баллов из 10 и ниже оценили 33,5% экспертов (87 из 260, ответивших на вопрос).

По мнению респондентов, наиболее существенные изменения, в которых нуждается служба оказания паллиативной

Таблица 1. Наиболее существенные изменения, в которых нуждается служба оказания паллиативной медицинской помощи, по мнению респондентов

Table 1. Most significant changes required in palliative care (respondents' opinion)

	Ответы / Responses		Доля респондентов / Proportion of respondents
	N	доля / proportion	
Улучшение координации между лечебными и паллиативными программами / Improve coordination between therapeutic and palliative programs	117	8,4	42,4
Улучшение финансирования / Increase funding	141	10,2	51,1
Увеличение взаимодействия с социально ориентированными общественными и религиозными организациями / Increase interaction with social public and religious organizations	95	6,8	34,4
Информационная доступность / Information accessibility	83	6,0	30,1
Дооснащение медицинских организаций оборудованием / Additional equipment for healthcare institutions	122	8,8	44,2
Создание новых хосписов / Create new hospices	77	5,5	27,9
Создание центров паллиативной помощи / Create palliative care centers	118	8,5	42,8
Расширение амбулаторных видов помощи / Expand outpatient care	90	6,5	32,6
Расширение помощи на дому / Expand home care	145	10,4	52,5
Улучшение транспортной доступности / Improve transport accessibility	104	7,5	37,7
Увеличение количества медицинских психологов / Increase the number of medical psychologists	104	7,5	37,7
Увеличение количества психотерапевтов / Increase the number of psychotherapists	56	4,0	20,3
Организация доступной эргономичной среды пациентам в домах и местах общественного пользования / Organize an accessible and ergonomic environment for patients in their homes and public places	88	6,3	31,9
Улучшение сервиса / Improve service	49	3,5	17,8
Всего / Total	1389*	100,0	503,3*

* Здесь и далее применялся анализ множественных ответов, при котором приводятся доли респондентов, ответивших определенным образом и доли ответов среди общего числа ответов.

* Here and thereafter, we used multiple response analysis, where the proportions of respondents who answered in a certain way and the proportion of responses among the total number of responses were calculated.

медицинской помощи, включают улучшение финансирования ($n = 141$, 10,2% ответов, 51,1% респондентов) и расширение помощи на дому ($n = 145$, 10,4% ответов, 52,5% респондентов) (табл. 1).

По мнению респондентов, приоритетного финансирования заслуживает паллиативная помощь на дому ($n = 196$, 47,2% ответов, 73,4% респондентов) (табл. 2).

57,9% экспертов (158 из 273, ответивших на вопрос) считают, что объем оказываемой ПП ограничен, 42,1% (115 из 273) удовлетворены объемом оказываемой ПП. 50,2% экспертов (131 из 261, ответивших на вопрос) полагают, что число мест в стационарах, оказывающих ПП, ограничено, 49,8% (130 из 261) – что достаточно. 55,6% экспертов (129 из 232, ответивших на вопрос) считают, что число мест в дневных стационарах меньше, чем требуется, 44,4% (103 из 232) удовлетворены количеством мест в дневных стационарах. 54,4% экспертов (137 из 252, ответивших на вопрос) считают, что их регион недостаточ-

но обеспечен паллиативными койками, 45,6% (115 из 252) удовлетворены обеспеченностью региона паллиативными койками.

77,1% экспертов (205 из 266, ответивших на вопрос) считают, что время от постановки диагноза до назначения паллиативной медицинской помощи является удовлетворительным, 22,9% (61 из 266, ответивших на вопрос) отмечают позднее начало ПП.

26,6% экспертов (70 из 263, ответивших на вопрос) считают, что ребенок может быть включен в процесс принятия

Таблица 2. Какой вид паллиативной помощи заслуживает приоритетного финансирования? Table 2. Which type of palliative care deserves priority funding?

	Ответы / Responses		Доля наблюдений / Proportion of cases
	N	доля ответов / proportion of responses	
Помощь в условиях стационара / Inpatient care	117	28,2	43,8
Помощь в условиях дневного стационара / Day hospital care	28	6,7	10,5
Помощь в амбулаторных условиях / Outpatient care	74	17,8	27,7
Помощь на дому / Care at home	196	47,2	73,4
Всего / Total	415	100,0	155,4

Таблица 3. Как должна называться паллиативная помощь? Table 3. What is the best way to provide palliative care?

	Частота / Frequency	Проценты* / Percentages*	Валидный процент* / Valid percentage*
Валидные / Valid			
«Паллиативная помощь» / Palliative care	190	68,8	70,1
«Помощь в конце жизни» / End-of-life care	13	4,7	4,8
«Помощь в условиях хосписа» / Hospice care	1	0,4	0,4
«Поддерживающая терапия» / Supportive therapy	67	24,3	24,7
Всего / Total	271	98,2	100,0
Пропущенные / Missed		5	1,8
Всего / Total		276	100,0

* Процент (или доля) – это доля ответов с учетом не ответивших респондентов, валидный процент – доля ответов среди тех респондентов, которые ответили на этот пункт анкеты. В данном случае 5 человек не дали ответа на этот вопрос и их мнение мы не знаем, что и отражает строка «пропущенные».

* Percentage (or proportion) is the proportion of responses among all respondents; valid percentage is the percentage of responses among those respondents who answered a particular question. In this case, 5 people did not answer this question and we do not know their opinion, which is reflected by the line "missed".

Таблица 4. Ответы на дихотомические закрытые вопросы
 Table 4. Responses to dichotomous close-ended questions

Вопрос / Question	Да / Yes	Нет / No	Количество ответивших и доля от общего числа респондентов / Number of people who responded and their proportion of total number of respondents
Является ли оправданной в паллиативной медицине современная тенденция к расширению объема внебольничной помощи? / Is it feasible to expand outpatient palliative care?	255 (94,1%)	16 (5,9%)	271 (98,2%)
Целесообразно ли оказание паллиативной медицинской помощи на базе общесоматических стационаров и амбулаторных медицинских организаций? / Is it feasible to provide palliative care in general hospitals and outpatient departments?	178 (64,5%)	85 (32,3%)	263 (95,3%)
Достаточна ли правовая защита пациентов? / Is legal protection of patients sufficient?	209 (80,7%)	50 (19,3%)	259 (93,8%)
Соблюдается ли персоналом этические нормы? / Does the staff follow ethical standards?	2 (0,8%)	263 (99,2%)	265 (96,0%)

решений относительно начала ПП, 73,4% (193 из 263) не видят в этом необходимости.

Большинство экспертов согласны с существующим названием «паллиативная помощь» (70,1%, 190 из 271), однако почти четверть (24,7%, 67 из 271) полагают, что возможна замена на название, не имеющее оттенка стигматизации, такое как «поддерживающая терапия» (табл. 3).

94,1% экспертов (255 из 271) считают современную тенденцию к расширению объема внебольничной помощи неоправданной. 67,7% экспертов (178 из 263) считают целесообразным оказание паллиативной медицинской помощи на базе общесоматических стационаров и амбулаторных медицинских организаций (табл. 4).

19,3% экспертов (50 из 259) считают, что правовая защита пациентов не является достаточной. 2 эксперта полагают, что в их учреждении, оказывающем паллиативную медицинскую помощь, недостаточно соблюдены этические нормы (табл. 4).

Обсуждение

Респонденты оценили территориальную доступность ПП на 7,0 (5,0; 8,0) баллов из 10, качество оказываемой помощи – на 8,0 (6,0; 9,0), условия пребывания в медицинской организации – на 8,0 (7,0; 10,0), обеспеченность их медицинской организации современными методами обследования – на 8,0 (7,0; 9,0), оснащенность клиники современным оборудованием – на 8,0 (7,0; 9,0) баллов.

Территориальную доступность ПП на 7 баллов из 10 и ниже оценили больше половины респондентов – 57,1%. Качество ПП на 7 баллов из 10 и ниже оценили 43,8% экспертов. Условия пребывания пациентов в медицинской организации на 7 баллов из 10 и ниже оценили 29,1% экспертов. Обеспеченность своих медицинских организаций современными методами обследования на 7 баллов из 10 и ниже оценили 34,5% экспертов. Оснащенность своих клиник современным оборудованием на 7 баллов из 10 и ниже оценили 33,5% экспертов.

57,9% (158 из 273) экспертов считают, что объем оказываемой ПП ограничен. По мнению респондентов, наиболее существенные изменения, в которых нуждается служба оказания ПП, включают улучшение финансирования (10,2% ответов, 51,1% респондентов) и расширение помощи на дому (10,4% ответов, 52,5% респондентов). И, соответственно, по мнению респондентов, приоритетного финансирования

заслуживает ПП на дому (47,2% ответов, 73,4% респондентов). 55,6% экспертов (129 из 232) считают, что число мест в дневных стационарах меньше, чем требуется.

Однако 94,1% экспертов считают современную тенденцию к расширению объема внебольничной помощи неоправданной. 50,2% экспертов (131 из 261) полагают, что число мест в стационарах, оказывающих паллиативную медицинскую помощь, ограничено. 54,4% (137 из 252) экспертов, считают, что их регион недостаточно обеспечен паллиативными койками.

67,7% экспертов (178 из 263) считают целесообразным оказание паллиативной медицинской помощи на базе общесоматических стационаров и амбулаторных медицинских организаций.

Повышение территориальной доступности специализированной медицинской помощи, улучшение условий пребывания пациентов в медицинских организациях, обеспеченность медицинских организаций современным оборудованием, расширение объемов внебольничной помощи, интеграция специализированной помощи в общесоматическую сеть являются универсальными критериями качества медицинской помощи практически в любой области [12]. Особенностью ПП является потребность в расширении количества мест в стационарах [13], тогда как для некоторых направлений в настоящее время характерно сокращение стационарного звена [12]. Детям, нуждающиеся в ПП, могут быть необходимы некоторые виды поддержки, которые возможны только в условиях стационара и позволяют осуществлять непрерывность оказания ПП [14], и эти особенности необходимо учитывать. Вышесказанное подтверждается результатами нашего опроса. Наши данные также согласуются с данными зарубежных исследователей, указывающих на необходимость расширения числа медицинских организаций, оказывающих ПП населению [15].

74,3% экспертов (205 из 266) считают, что время от постановки диагноза до назначения паллиативной медицинской помощи является удовлетворительным. Раннее начало ПП является одной из целей при улучшении качества оказания ПП [10]. Результат исследования Cheng B.T. et al. [15], включавшего 1231 ребенка, страдающего онкологическими заболеваниями, показал, что время от постановки диагноза до разговора о ПП составило 509,6 (95% ДИ: 435,9–583,4) дня, и разговора о ПП не наблюдалось сразу при диагностике тяжелого заболевания. Также наблюдается задержка между разговором о ПП и началом ПП. Можно предполо-

жить, что наши результаты отличаются от данных Cheng B. T. et al. из-за различий изучаемых выборок, основной контингент детей, получающих ПП в РФ, включает генетические заболевания и детский церебральный паралич, психологическое восприятие которых отличается от восприятия детских онкологических заболеваний.

26,6% экспертов (70 из 263) считают, что ребенок может быть включен в процесс принятия решений относительно начала паллиативной медицинской помощи. Вопрос принятия детьми решения о начале ПП представляет собой острую этическую проблему [16].

Одним из важных аспектов расширения объемов ПП является снижение стигматизации, в том числе устранение стигматизирующей терминологии. Большинство экспертов согласны с существующим названием «паллиативная помощь» (70,1%), однако почти четверть из них (24,7%) полагают, что возможна замена на название, не имеющее оттенка стигматизации, такое как «поддерживающая терапия». По данным академической литературы, термин «паллиативная помощь», возможно, имеет стигму безнадежности и препятствует раннему началу ПП [17]. Некоторые авторы сообщают, что в сравнении с термином «поддерживающая терапия» название «паллиативная помощь» связано с повышенным уровнем стресса и меньшей надеждой у взрослых пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями и членов их семей [18]. Клинические специалисты сообщают, что будут назначать ПП раньше, если она будет называться «поддерживающей терапией» [19], что согласуется с мнением некоторых опрошенных нами экспертов.

19,3% экспертов (50 из 259) считают, что правовая защита пациентов не является достаточной. 2 эксперта полагают, что в их учреждении, оказывающем паллиативную медицинскую помощь, недостаточно соблюдены этические нормы. Соблюдение прав пациентов, нуждающихся в ПП, является одним из основных принципов развития ПП на международном уровне [20] и активно обсуждается в отечественной литературе [21–24]. Для реализации права пациентов на адекватное обезболивание была отредактирована регулирующая данный вопрос нормативно-правовая база [22]. Некоторые авторы также отмечают правовую неопределенность врачей, оказывающих ПП населению [23, 24], отсутствие четкой информации о правах пациентов [24].

Заключение

На территории РФ ПП стала одним из приоритетных направлений развития медицины. Однако требуются дополнительные методические рекомендации и поднормативные акты. В 2019 г. были приняты приказы №345н/372н и №348н, постановление №813, в 2022 г. – распоряжения по МО №4-р и №87-р. Однако сегодня остаются проблемы в регионах, что требует дополнительной разработки территориальных нормативных документов. Необходимо методическое усиление ПП в РФ. На основании принятых нормативных актов необходимо дальнейшее повышение территориальной доступности ПП, улучшение условий пребывания пациентов в медицинских организациях, оказывающих ПП населению, улучшение оснащенности медицинских организаций совре-

менным оборудованием, что позволит повысить качество ПП в РФ. Необходимо улучшение финансирования ПП и расширение помощи объема внебольничной помощи, в том числе на дому, увеличение числа мест в дневных стационарах, интеграция ПП в общесоматическую сеть. С другой стороны, требуется сохранение и расширение коечного фонда стационаров, оказывающих детскую ПП. Важными направлениями развития детской ПП являются сокращение времени от постановки диагноза до обсуждения ПП и ее назначения, расширение правовой защиты пациентов. Возможно, определенную эффективность могли бы иметь включение в процесс принятия решений относительно начала паллиативной медицинской помощи детей, нуждающихся в ПП, а также смена определений со стигматизирующих на нейтральные. Необходимы также обучение персонала и грамотное планирование ресурсов.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. WHO. Global atlas of palliative care at the end of life. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2014. 113 p.
2. Knaut FM, Farmer PE, Krakauer EL, De Lima L, Bhadelia A, Jiang Kwete X, et al; Lancet Commission on Palliative Care and Pain Relief Study Group. Alleviating the access abyss in palliative care and pain relief – an imperative of universal health coverage: the Lancet Commission report. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1391-1454. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32513-8
3. Downing J, Namisango E, Harding R. Outcome measurement in paediatric palliative care: lessons from the past and future developments. *Ann Palliat Med*. 2018 Oct;7(Suppl 3):S151-S163. DOI: 10.21037/apm.2018.04.02
4. Connor SR, Downing J, Marston J. Estimating the Global Need for Palliative Care for Children: A Cross-sectional Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2017 Feb; 53(2):171-177. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2016.08.020
5. Baker JN, Levine DR, Hinds PS, Weaver MS, Cunningham MJ, Johnson L, et al. Research Priorities in Pediatric Palliative Care. *J Pediatr*. 2015 Aug;167(2):467-70.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.05.002
6. Кваша ЕА. Смертность детей до 1 года в России: что изменилось после перехода на новые определения живорождения и мертворождения. Демографическое обозрение. 2014;1(2):38-56. / Kvasha EA. Mortality of children under 1 year old in Russia: what has changed after the transition to the new definition of live birth and stillbirth. *Demographic Review*. 2014;1(2):38-56. (In Russian).

7. Стародубов ВИ, Суханова ЛП. Новые критерии рождения: медико-демографические результаты и организационные проблемы службы родовспоможения. Менеджер здравоохранения. 2013;12:21-29. / Starodubov VI, Sukhanova LP. New criteria of birth: medical and demographic outcomes and organizational problems of obstetric services. Menedzher zdravoohraneniya. 2013;12:21-29. (In Russian).
8. Ступак ВС, Подворная ЕВ, Филькина ОМ. Современные подходы в организации междисциплинарной помощи детям первого года жизни с перинатальной патологией. Дальневосточный медицинский журнал. 2014;4:98-102. / Stupak VS, Podvornaya EV, Filkina OM. Modern approaches to the organization of interdisciplinary aid to first year of life children with perinatal pathology. Far Eastern Medical Journal. 2014;4:98-102. (In Russian).
9. World Health Assembly. Strengthening of palliative care as a component of integrated treatment within the continuum of care. 134th session. 2014. 6 p.
10. WHO. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998. 86 p.
11. Новиков ГА, Зеленова ОВ, Рудой СВ, Абрамов СИ. Стратегия развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации: от истории до эффективной системы. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018;2:167-180. / Novikov GA, Zelenova OV, Rudoy SV, Abramov SI. The strategy for the development of palliative care in the Russian Federation: from history to an effective system. Current Problems of Health Care and Medical Statistics. 2018;2:167-180. (In Russian).
12. Руголь ЛВ, Сон ИМ, Стародубов ВИ, Погонин АВ. Некоторые итоги реформирования здравоохранения. Социальные аспекты здоровья населения. 2018;64(6):1-19. / Rugol LV, Son IM, Starodubov VI, Pogonin AV. Some results of healthcare reforming. Social Aspects of Population Health. 2018;64(6):1-19. (In Russian).
13. Москвичева МГ, Полинов ММ. Анализ состояния паллиативной медицинской помощи в стационарных условиях городскому и сельскому населению на региональном уровне. Медицинская наука и образование Урала. 2019;20(3):101-106. / Moskvicheva MG, Polinov MM. Analysis of the regional level hospital palliative medical care to urban and rural population. Medical Science and Education of Ural. 2019;20(3):101-106. (In Russian).
14. Гвоздь УЮ, Пескова ИВ. Опыт организации детской паллиативной службы в Нижегородской области. Pallium: паллиативная и хосписная помощь. 2021;2:28-34. / Gvozd UYu, Peskova IV. Experience in organising paediatric palliative care service in the Nizhny Novgorod region. Pallium: Palliative and Hospice Care. 2021;2:28-34. (In Russian).
15. Cheng BT, Rost M, De Clercq E, Arnold L, Elger BS, Wangmo T. Palliative care initiation in pediatric oncology patients: A systematic review. Cancer Med. 2019 Jan;8(1):3-12. DOI: 10.1002/cam4.1907
16. Brand SR, Fasciano K, Mack JW. Communication preferences of pediatric cancer patients: talking about prognosis and their future life. Support Care Cancer. 2017 Mar;25(3):769-774. DOI: 10.1007/s00520-016-3458-x
17. De Clercq E, Rost M, Pacurari N, Elger BS, Wangmo T. Aligning guidelines and medical practice: Literature review on pediatric palliative care guidelines. Palliat Support Care. 2017 Aug;15(4):474-489. DOI: 10.1017/S1478951516000882
18. Fadul N, Elsayem A, Palmer JL, Del Fabbro E, Swint K, Li Z, et al. Supportive versus palliative care: what's in a name? a survey of medical oncologists and midlevel providers at a comprehensive cancer center. Cancer. 2009 May 1; 115(9):2013-21. DOI: 10.1002/cncr.24206
19. Wentlandt K, Krzyzanowska MK, Swami N, Rodin G, Le LW, Sung L, et al. Referral practices of pediatric oncologists to specialized palliative care. Support Care Cancer. 2014 Sep;22(9):2315-22. DOI: 10.1007/s00520-014-2203-6
20. Новиков ГА, Рудой СВ, Вайсман МА, Самойленко ВВ, Прохоров БМ, Ефимов МА. Современное состояние и перспективы развития паллиативной помощи в Российской Федерации. Паллиативная медицина и реабилитация. 2008;3:5-11. / Novikov GA, Rudoy SV, Vaisman MA, Samoilenko VV, Prokhorov BM, Efimov MA. Current state and prospects for the development of palliative care in the Russian Federation. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2008;3:5-11. (In Russian).
21. Гвоздь УЮ, Васильева ОЛ. Права детей, нуждающихся в оказании паллиативной медицинской помощи. Актуальные проблемы управления здоровьем населения. 2021;77-81. / Gvozd' UYu, Vasil'eva OL. Prava detei, nuzhdayushchikhsya v okazanii palliativnoi meditsinskoi pomoshchi. Aktual'nye problemy upravleniya zdorov'em naseleniya. 2021:77-81. (In Russian).
22. Новиков ГА, Введенская ЕС, Вайсман МА, Рудой СВ. История развития паллиативной медицинской помощи в Российской Федерации. Паллиативная медицина и реабилитация. 2020;2:49-55. / Novikov GA, Vvedenskaya ES, Vaysman MA, Rudoi SV. History of development of palliative medical care in the Russian Federation. Palliative Medicine and Rehabilitation. 2020;2:49-55. (In Russian).
23. Фадеева ЕВ. Паллиативная помощь в России: состояние и проблемы. Социологическая наука и социальная практика. 2019;3:109-119. / Fadeeva EV. Palliative Care in Russia: Condition and Problems. Sociologicheskaja nauka i social'naia praktika. 2019;3:109-119. DOI: 10.19181/snsp.2019.7.3.6692 (In Russian).
24. Пронина ЕН. Проблемы реализации прав пациентов с онкопатологиями на паллиативную помощь. Актуальные проблемы государства и права. 2018;2(8):113-118. / Pronina EN. Rights realization problems of the patients with oncopathology to palliative care. Current Issues of the State and Law. 2018;2(8):113-118. DOI: 10.20310/2587-9340-2018-2-8-113-118 (In Russian).

Информация о соавторах:

Ступак Валерий Семёнович, доктор медицинских наук, начальник отдела общественного здоровья и демографии Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения
ORCID 0000-0002-8722-1142
SPIN: 3720-1479.

Иштуин Андрей Александрович, главный врач Московского областного хосписа (для детей)
ORCID 0000-0002-5333-5715.

Федулеева Екатерина Сергеевна, студент Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)

Information about the co-authors:

Valery S. Stupak, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Public Health and Demography of the Central Research Institute of Healthcare Organization and Informatization
ORCID: 0000-0002-8722-1142
SPIN: 3720-1479

Andrey A. Ishutin, Chief Physician of the Moscow Regional Pediatric Hospice
ORCID: 0000-0002-5333-5715

Ekaterina S. Feduleeva, student of the Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University)

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор: перспективы использования у детей с инфекционным мононуклеозом

Л.А.Иккес¹, А.А.Савченко², Г.П.Мартынова¹, И.И.Гвоздев²

¹Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого, Красноярск, Российская Федерация;

²Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель. Изучение особенностей синтеза активных форм кислорода нейтрофилами крови у детей с инфекционным мононуклеозом (ИМ) при воздействии гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) *in vitro*. **Пациенты и методы.** Обследованы 78 детей в острый период ИМ в возрасте 3–11 лет (3–6 лет – 47 детей, 7–11 лет – 31 ребенок). Контрольную группу составили 40 здоровых детей аналогичного возраста. Оценка люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови проводилась по методу De Sole et al. Результаты хемилюминесцентного анализа определяли следующие показатели: время выхода на максимум (T_{max}), максимальное значение (I_{max}) и площадь (S) под хемилюминесцентной кривой.

Результаты. У детей 3–6 и 7–11 лет с ИМ по сравнению с контрольными показателями снижены значения спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов: T_{max} ($p < 0,001$ и $p = 0,036$ соответственно), I_{max} ($p = 0,024$ и $p = 0,025$) и S ($p = 0,01$). Инкубация нейтрофилов с GM-CSF вызывала изменения показателей люминол-зависимой хемилюминесценции только у детей, больных ИМ, в обеих возрастных группах, при этом обнаружено понижение величины T_{max} и повышение значений I_{max} и S. Также стоит отметить, что в старшей возрастной группе детей с ИМ выявляются более высокие значения по сравнению с показателями младшей возрастной группы в хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации с GM-CSF *in vitro* (T_{max} ($p < 0,001$) и S_{GM-CSF}/S_{ctrl} ($p = 0,024$)).

Заключение. Полученные данные указывают на способность GM-CSF увеличивать функциональную активность нейтрофилов. В целом такое влияние может способствовать развитию адаптивного иммуногенеза на периферии.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, нейтрофильные гранулоциты, хемилюминесценция нейтрофилов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

Для цитирования: Иккес Л.А., Савченко А.А., Мартынова Г.П., Гвоздев И.И. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор: перспективы использования у детей с инфекционным мононуклеозом. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 43–51. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-43-51

Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: prospects for use in children with infectious mononucleosis

L.A.Ikkes¹, A.A.Savchenko², G.P.Martinova¹, I.I.Gvozdev²

¹V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation;

²Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Objective. To analyze the production of active oxygen species (AOS) by peripheral blood neutrophils in children with infectious mononucleosis (IM) after their exposure to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) *in vitro*.

Patients and methods. We examined 78 children aged 3 to 11 years in the acute period of IM (including 47 children aged 3–6 years and 31 children aged 7–11 years). The control group comprised 40 healthy children matched for age. Luminal-dependent chemiluminescence (CL) of peripheral blood neutrophils was assessed using the method of De Sole et al. The following CL parameters were measured: time to reach the maximum (T_{max}), maximum value (I_{max}), and the area (S) under the chemiluminescent curve.

Для корреспонденции:

Иккес Любовь Александровна, ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого

Адрес: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1
Телефон: (950) 989-8836
E-mail: likkes@bk.ru
ORCID: 0000-0002-9175-1373

Статья поступила 31.07.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Lyubov A. Ikkes, assistant of the Department of Children's Infectious Diseases of PO V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

Address: 1 Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation
Phone: (950) 989-8836
E-mail: ms.likkes@bk.ru
ORCID: 0000-0002-9175-1373

The article was received 31.07.2022, accepted for publication 28.10.2022

Results. Children with IM (from both age groups) demonstrated lower spontaneous lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils than controls: T_{\max} ($p < 0.001$ and $p = 0.036$, respectively), I_{\max} ($p = 0.024$ and $p = 0.025$), and S ($p = 0.01$). Incubation of neutrophils with GM-CSF caused changes in luminol-dependent chemiluminescence only in children with IM from both age groups: T_{\max} decreased, whereas I_{\max} and S increased. IM patients aged 7–11 years were found to have higher levels of chemiluminescence of neutrophils exposed to GM-CSF *in vitro* than IM patients aged 3–6 years (T_{\max} ($p < 0.001$) and $S_{\text{GM-CSF}/S_{\text{sp.}}}$ ($p = 0.024$)).

Conclusion. Our findings suggest that GM-CSF can increase functional activity of neutrophils. This might facilitate adaptive immunity at periphery.

Key words: *infectious mononucleosis, neutrophilic granulocytes, chemiluminescence of neutrophils, granulocyte-macrophage colony stimulating factor*

For citation: Ikkes L.A., Savchenko A.A., Martinova G.P., Gvozdev I.I. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: prospects for use in children with infectious mononucleosis. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 43–51. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-43-51

И зучение заболеваний, вызываемых вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), в настоящее время является важной медицинской проблемой, привлекающей внимание специалистов различного профиля. Это обусловлено повсеместным распространением возбудителя, его специфическим тропизмом к клеткам иммунной системы, системным поражением внутренних органов, широким диапазоном клинических форм заболеваний, а также отсутствием специфического лечения и средств специфической профилактики [1–4].

Современные исследования показывают, что перенесенная в анамнезе ВЭБ-инфекция является одним из факторов риска нарушения иммунологической реактивности, что ведет к повышению частоты инфекционных заболеваний респираторного тракта и формированию хронической патологии ЛОР-органов [5].

ВЭБ обладает способностью ускользать от иммунного ответа посредством синтеза специфических белков, подавляющих активность Т-клеточного иммунитета, что создает в организме условия для формирования вторичного иммунодефицитного состояния [6]. Также известно, что мишенью ВЭБ являются не только лимфоидные клетки, но и нейтрофилы [7]. Так, В. Laroehelle et al. (1983) было обнаружено присутствие генома ВЭБ в изолированных ядрах нейтрофильных гранулоцитов (НГ) у больных инфекционным мононуклеозом (ИМ) [8].

Система врожденного иммунитета принимает самое активное участие уже на первых этапах любого инфекционного процесса. НГ являются одними из основных клеток врожденного иммунитета, они быстро мигрируют в зону воспаления, фагоцитируя различные чужеродные объекты [9–11]. На внешней цитоплазматической мембране нейтрофилы экспрессируют многочисленные рецепторы, с помощью которых клетки способны воспринимать функциональные и регуляторные сигналы [12–14]. При этом, исходя из полученных сигналов, НГ способны модулировать свою функцию и осуществлять восстановление гомеостаза. В целом, в рамках инфекционного процесса активированные нейтрофилы выступают в качестве регуляторных и эффекторных механизмов, обеспечивающих удаление инфекта [15, 16]. Подобные механизмы при инфекции (включая вирусную) реализуются за счет того, что нейтрофилы способны не только к фагоцитозу и секреции различных цитотоксических молекул, но и синтезируют широкий спектр регуляторных биологически активных веществ [10, 17].

Респираторный взрыв (respiratory burst) является одним из основных функциональных процессов, который реализуют НГ [18–20]. Респираторный взрыв развивается при фагоцитозе, но может быть реализован фагоцитирующими клетками и в механизмах внешнего киллинга [21–23]. Респираторный взрыв осуществляется за счет выраженного повышения уровня синтеза активных форм кислорода (АФК), которые, собственно, и обеспечивают механизмы завершеного фагоцитоза [22, 24–26]. Кроме того, АФК также являются и регуляторными молекулами, к функциям которых относятся индукция апоптоза, стимулирование митоза и участие в межклеточных коммуникациях [22, 27].

Синтезируемые фагоцитирующими клетками АФК являются анионами и радикалами, делятся на первичные и вторичные [28]. Первичные АФК первыми синтезируются в рамках респираторного взрыва в ферментативных комплексах NADPH- и NO-оксидаз после функционального и/или регуляторного воздействия на нейтрофилы [29, 30]. Первичные АФК стимулируют активность широкого ряда ферментов и инициируют синтез вторичных АФК, которые обладают более выраженной цитотоксической, но не регуляторной, активностью [22, 31–33].

В последнее время накопилось много новых данных, указывающих на наличие у гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) и синтетических пептидов его активного центра ряда ранее неизвестных биологических эффектов, что открывает новые перспективы для их более широкого клинического использования в лечебной практике [33]. Трудно переоценить значение GM-CSF в развитии воспалительного процесса, поскольку данный ростовой фактор способствует активации и пролонгированному выживанию моноцитов, макрофагов и нейтрофилов, увеличивает пул провоспалительных цитокинов, выделяемых этими клетками, и содействует фагоцитозу и санации/клиренсу поврежденных тканей от инфекционных агентов [34]. GM-CSF увеличивает функциональную активность (окислительный метаболизм, цитотоксичность, антитело-зависимый фагоцитоз и др.) нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [35]. GM-CSF – один самых мощных хемотаксических и хемокинетиических агентов для нейтрофилов. GM-CSF участвует в регуляции функциональной активности не только фагоцитарных клеток врожденного иммунитета, но и клеток адаптивного иммунитета [33].

Целью данного исследования явилось изучение особенностей синтеза АФК нейтрофилами крови у детей с ИМ при воздействии GM-CSF *in vitro*.

Пациенты и методы

Под нашим наблюдением находились 78 детей в возрасте от 3 до 11 лет с ВЭБ-инфекцией, госпитализированных в инфекционное отделение КГБУЗ «Красноярская межрайонная детская клиническая больница №1» г. Красноярск за период с 01.11.2019 по 09.06.2020.

В исследование были включены пациенты мужского и женского пола в возрасте 3–11 лет с диагнозом ИМ средней и тяжелой степени тяжести.

Критериями исключения пациентов из группы исследования явились: негладкое течение ИМ (тяжелая нейтропения, тромбоцитопения и повышение аминотрансфераз >5 норм), возраст до 3 лет и старше 11 лет, использование противовирусных и антибактериальных лекарственных средств или препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием, в течение последних 14 дней, предшествующих поступлению в стационар, наличие другого инфекционного заболевания, перенесенного в течение последнего месяца перед включением пациента в исследование; а также его отказ от участия (отказ от подписания информированного согласия на участие в клиническом исследовании).

Все наблюдаемые нами пациенты имели положительный тест на ДНК ВЭБ в лимфоцитах крови и серологические маркеры острой ВЭБ-инфекции (ВЭБ-VCAIgM (+), ВЭБ-EA-DlgG (+)).

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей аналогичного возрастного диапазона.

Забор крови для проведения исследований проводили утром натощак с 8 до 9 часов. Выделение фракции нейтрофилов осуществляли в градиенте плотности фиколл-урографина с последующей очисткой от адгезирующих на пластике клетках. Количество нейтрофильных гранулоцитов подсчитывали в камере Горяева. Чистота выделенных клеток была не менее 98%, жизнеспособность составила 98–100%.

Оценка хемилюминесцентной активности нейтрофильных гранулоцитов

Реакционная смесь для проведения хемилюминесцентного анализа (ХЛА) включала: 20 мкл сливной донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-), 50 мкл люминола (AppliChem GmbH, США, для проведения люминол-зависимой хемилюминесценции) или люцигенина (Sigma-Aldrich, США, для проведения люцигенин-зависимой хемилюминесценции) в концентрации 10^{-5} М, 40 мкл опсонизированного зимозана (AppliChem GmbH, США, при оценке индуцированной хемилюминесценции), 200 мкл взвеси нейтрофилов (2 млн/мл) и 240 мкл раствора Хэнкса (ООО «ПанЭко», Россия) для определения спонтанной хемилюминесценции или 200 мкл раствора Хэнкса – для индуцированной хемилюминесценции [21]. Реакционная смесь для оценки влияния GM-CSF на хемилюминесцентную активность клеток включала те же реактивы в указанных объемах и концентрациях, что и при проведении зимозан-индуцированной хемилюминесценции,

но вместо зимозана добавляли 40 мкл 50 нг GM-CSF. Выбор двух хемилюминесцентных индикаторов определялся тем, что активация люцигенина осуществляется только при взаимодействии с супероксид-радикалом, тогда как люминол взаимодействует и с первичными и вторичными АФК [22, 32, 33]. Оценку спонтанной и зимозан-индуцированной хемилюминесценции осуществляли в течение 90 мин на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ-3607» (ООО «МедБиоТех», Россия). Результаты ХЛА характеризовали по следующим параметрам: время выхода на максимум интенсивности ХЛ (T_{max}), значение максимума интенсивности ХЛ (I_{max}), площадь под кривой ХЛ (S). Определили индекс активации хемилюминесценции отношением площади кривой хемилюминесценции, индуцированной зимозаном, к площади кривой спонтанной хемилюминесценции ($S_{инд.}/S_{спонт.}$) и индекс GM-CSF-модуляции – по соотношению площади кривой хемилюминесценции с GM-CSF к площади кривой спонтанной хемилюминесценции ($S_{инд.}/S_{спонт.}$).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test). Достоверность различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF определяли по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., 2007).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая картина ИМ у наблюдаемых нами больных традиционно характеризовалась полиорганностью поражений и складывалась из общеинфекционного, лимфопролиферативного синдромов, тонзиллита, аденоидита, гепатоспленомегалии и своеобразных изменений гемограммы в виде умеренного лейкоцитоза, ускорения скорости оседания эритроцитов, обнаружения атипичных мононуклеаров, позволяющих диагностировать ИМ.

Возрастная структура больных ИМ представлена детьми в возрасте 3–6 лет (60,3%, 47/78 человек) и 7–11 лет (39,7%, 31/78 человек).

На догоспитальном этапе диагноз ИМ был заподозрен только у 48,7% (38/78) больных, тогда как большая часть детей (51,3%, 40/78) поступали в стационар с направленными диагнозами «ОРВИ» (15,4%, 12/78), «Лакунарный тонзиллит» (35,9%, 28/78). Преобладающая часть пациентов (65,4%, 51/78) госпитализированы в течение первой недели с момента развития заболевания, но у 34,6% (27/78) больных имела место поздняя госпитализация.

У 61,5% (48/78) больных манифестация развития заболевания характеризовалась подъемом температуры тела до фебрильных цифр, появлением симптомов интоксикации с развитием всего симптомокомплекса ИМ в течение последующих 3 дней, в то время как у 38,5% (30/78) пациентов заболевание развивалось постепенно под «маской» ОРВИ, с появления субфебрильной температу-

ры, недомогания, снижения аппетита, легкой катаральной симптоматики.

Одним из ранних симптомов заболевания являлось затруднение носового дыхания, выявленное у 84,6% (66/78) наблюдаемых нами больных. Кроме того, наиболее ранним и постоянным симптомом ИМ являлось поражение ротоглотки, характеризующееся гиперемией различной интенсивности, охватывающей передние дужки, миндалины, малый язычок и заднюю стенку глотки и гипертрофией небных миндалин II и даже III степени. При объективном осмотре ротоглотки уже через несколько дней от начала болезни у больных регистрировались явления тонзиллита. Характер наложений на миндалинах при ИМ был различным. В основном определялись наложения желтовато-белого или грязно-серого цвета, в виде островков, полосок, зачастую они сплошь покрывали ткань миндалин. Наиболее часто, в 73,07% (57/78) случаев, наложения были рыхлыми, шероховатыми и легко снимались шпателем. Однако у 26,9% (21/78) больных мы регистрировали тяжелые пленчатые тонзиллиты, сохраняющиеся до 10–12 дней.

При исследовании люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей в возрасте 3–6 лет обнаруже-

но, что все показатели спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции у детей с ИМ соответствуют контрольным значениям (табл. 1). В то же время при ИМ повышается T_{max} , но при снижении I_{max} , S и индекса активации зимозан-индуцированной хемилюминесценции. При анализе люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF выявлено понижение T_{max} и увеличение значений I_{max} , S и индекса GM-CSF-модуляции. При этом инкубация нейтрофилов с GM-CSF *in vitro* у детей контрольной группы вызывало повышение T_{max} по сравнению с исходными значениями (показатели спонтанной хемилюминесценции), тогда как у детей с ИМ – снижение T_{max} , но при увеличении значений I_{max} и S .

У детей 3–6 лет с ИМ снижены значения T_{max} и I_{max} спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов (табл. 2). Также выявляется снижение I_{max} зимозан-индуцированной хемилюминесценции. Особенности хемилюминесцентного ответа нейтрофилов у детей с ИМ при инкубации клеток с GM-CSF является понижение величины T_{max} и увеличение S и индекса GM-CSF-модуляции относительно контрольных значений. Инкубация нейтрофилов с GM-CSF вызывала изменения показателей люцигенин-зависимой

Таблица 1. Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Table 1. Lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils in children aged 3–6 years with infectious mononucleosis (Me ($C_{25}-C_{75}$))

Показатели / Parameters	Контрольная группа / Control group	Больные ИМ / Patients with infectious mononucleosis	p
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous chemiluminescence			
T_{max} , c / T_{max} , sec	860 (307–1821)	1336 (860–1949)	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	1,24 (0,72–2,71)	1,26 (0,52–3,08)	
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	3,98 (2,43–5,68)	4,08 (1,98–6,75)	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция / Zymosan-induced chemiluminescence			
T_{max} , c / T_{max} , sec	785 (278–1385)	1145 (1069–2018)	0,029
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	3,93 (1,18–6,87)	2,21 (0,62–3,57)	0,031
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	9,10 (3,56–19,77)	5,33 (2,42–11,08)	0,018
S_{ind}/S_{cn} / S_{ind}/S_{sp}	2,58 (1,18–3,43)	1,43 (1,01–2,25)	0,040
Хемилюминесценция с GM-CSF / Chemiluminescence with GM-CSF			
T_{max} , c / T_{max} , sec	1516 (1102–2142) $p = 0,048$	769 (283–1206) $p = 0,045$	0,008
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	1,30 (0,97–2,09) $p = 0,022$	4,08 (2,69–9,14) $p = 0,022$	<0,001
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	4,14 (2,45–6,37)	11,25 (8,36–15,61) $p < 0,001$	<0,001
S_{GM-CSF}/S_{cn} / S_{GM-CSF}/S_{sp}	1,19 (0,42–1,62)	2,80 (1,72–5,48)	<0,001

Значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

The Mann–Whitney U test was used to evaluate the difference between patients and controls; the Wilcoxon matched pairs test was used to evaluate the difference between spontaneous chemiluminescence and chemiluminescence with GM-CSF within the groups.

Таблица 2. Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 3–6 лет с инфекционным мононуклеозом, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Table 2. Luminol-dependent chemiluminescence of neutrophils in children aged 3–6 years with infectious mononucleosis (Me ($C_{25}-C_{75}$))

Показатели / Parameters	Контрольная группа / Control group	Больные ИМ / Patients with infectious mononucleosis	p
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous chemiluminescence			
T_{max} , c / T_{max} , sec	1565 (1149–2013)	468 (226–803)	<0,001
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	11,50 (5,89–17,46)	6,83 (4,01–8,20)	0,024
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	17,87 (10,65–30,88)	20,38 (11,27–36,18)	
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция / Zymosan-induced chemiluminescence			
T_{max} , c / T_{max} , sec	1008 (969–1351)	1086 (644–1545)	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	30,89 (18,52–62,45)	14,98 (9,38–29,00)	0,010
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	39,62 (21,88–70,08)	59,50 (30,02–118,33)	
S_{ind}/S_{cn} / S_{ind}/S_{sp}	2,47 (1,96–3,74)	3,61 (2,22–4,67)	
Хемилюминесценция с GM-CSF / Chemiluminescence with GM-CSF			
T_{max} , c / T_{max} , sec	1432 (1158–1827)	641 (344–1216)	0,003
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	10,82 (5,93–20,01)	52,36 (34,78–111,28) $p < 0,001$	
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	29,34 (17,36–61,72)	64,34 (40,53–119,61) $p = 0,006$	0,011
S_{GM-CSF}/S_{cn} / S_{GM-CSF}/S_{sp}	1,10 (0,89–2,78)	3,22 (2,06–5,82)	0,002

Значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

The Mann–Whitney U test was used to evaluate the difference between patients and controls; the Wilcoxon matched pairs test was used to evaluate the difference between spontaneous chemiluminescence and chemiluminescence with GM-CSF within the groups.

хемилюминесценции только у больных детей: повышение значений I_{max} и S .

У детей 7–11 лет с ИМ по сравнению с контрольными показателями снижены значения спонтанной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов: T_{max} , I_{max} и S (табл. 3). Также у больных детей данной возрастной группы понижены значения I_{max} и S зимозан-индуцированной люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов. При анализе люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов с GM-CSF установлено снижение величины T_{max} , но при увеличении значений I_{max} , S и $S_{GM-CSF}/S_{cn.}$ у больных по сравнению с показателями контрольного диапазона. В то же время инкубация нейтрофилов с GM-CSF у детей контрольной группы не приводила к изменению величин хемилюминесцентных показателей по сравнению с исходными значениями, тогда как у больных ИМ обнаружено понижение величины T_{max} и повышение значений I_{max} и S .

У детей с ИМ в возрасте 7–11 лет также выявляются особенности в показателях люминол-зависимой хемилюминесценции. Так, при ИМ значительно ниже (по сравнению с контрольным диапазоном) значения I_{max} и S спонтанной и зимозан-индуцированной люминол-зависимой хемилюминес-

ценции (табл. 4). При сравнении показателей люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов после инкубации нейтрофилов с GM-CSF *in vitro* обнаружено, что у больных детей 7–11 лет по сравнению с показателями контрольной группы повышены значения I_{max} , S и $S_{GM-CSF}/S_{cn.}$ При этом отсутствуют изменения в величинах люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации нейтрофилов *in vitro* с GM-CSF у детей контрольной группы (в сравнении с исходными значениями), тогда как у больных детей повышаются величины T_{max} , I_{max} и S .

При сравнении хемилюминесцентной активности нейтрофилов в зависимости от возрастной группы детей установлено, что у детей контрольной группы в возрасте 7–11 лет выявляются более высокие значения T_{max} спонтанной ($p = 0,002$) и с GM-CSF ($p = 0,010$) люцигенин-зависимой хемилюминесценции, а также величины T_{max} ($p = 0,021$) при инкубации клеток с GM-CSF люминол-зависимой хемилюминесценции (табл. 1–4). В старшей возрастной группе детей с ИМ выявляются более высокие значения (по сравнению с показателями младшей возрастной группы) T_{max} ($p < 0,001$) и $S_{GM-CSF}/S_{cn.}$ ($p = 0,024$) в хемилюминесценции нейтрофилов при инкубации с GM-CSF *in vitro*.

Таблица 3. Активность люцигенин-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Table 3. *Lucigenin-dependent chemiluminescence of neutrophils in children aged 7–11 years with infectious mononucleosis (Me ($C_{25}-C_{75}$))*

Показатели / Parameters	Контрольная группа / Control group	Больные ИМ / Patients with infectious mononucleosis	p
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous chemiluminescence			
T_{max} , с / T_{max} , sec	1969 (1415–2523)	1273 (1059–1631)	0,036
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	1,69 (1,08–3,02)	0,93 (0,50–1,45)	0,025
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	5,41 (1,41–10,17)	2,72 (1,19–4,12)	0,011
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция / Zymosan-induced chemiluminescence			
T_{max} , с / T_{max} , sec	989 (848–1554)	1277 (1107–1820)	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	4,33 (2,42–6,22)	1,64 (0,66–2,28)	0,009
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	9,83 (7,34–14,81)	6,20 (1,70–7,45)	0,039
$S_{ind}/S_{cn.}$ / $S_{ind}/S_{sp.}$	1,49 (1,17–3,01)	1,55 (1,01–2,15)	
Хемилюминесценция с GM-CSF / Chemiluminescence with GM-CSF			
T_{max} , с / T_{max} , sec	2280 (1600–2779)	682 (344–1102) $p = 0,038$	<0,001
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	1,71 (1,15–2,69)	3,58 (2,41–7,63) $p < 0,001$	0,010
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	5,08 (2,09–11,17)	8,96 (7,14–15,22) $p < 0,001$	0,011
$S_{GM-CSF}/S_{cn.}$ / $S_{GM-CSF}/S_{sp.}$	0,89 (0,63–1,76)	2,83 (1,95–7,24)	<0,001

Значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

The Mann–Whitney U test was used to evaluate the difference between patients and controls; the Wilcoxon matched pairs test was used to evaluate the difference between spontaneous chemiluminescence and chemiluminescence with GM-CSF within the groups.

Таблица 4. Активность люминол-зависимой хемилюминесценции нейтрофилов у детей 7–11 лет с инфекционным мононуклеозом, Me ($C_{25}-C_{75}$)

Table 4. *Luminol-dependent chemiluminescence of neutrophils in children aged 7–11 years with infectious mononucleosis (Me ($C_{25}-C_{75}$))*

Показатели / Parameters	Контрольная группа / Control group	Больные ИМ / Patients with infectious mononucleosis	p
Спонтанная хемилюминесценция / Spontaneous chemiluminescence			
T_{max} , с / T_{max} , sec	798 (246–2744)	308 (283–1273)	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	13,63 (7,12–24,56)	5,05 (1,59–8,76)	0,008
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	26,33 (14,30–50,51)	8,16 (3,91–15,36)	0,002
Зимозан-индуцированная хемилюминесценция / Zymosan-induced chemiluminescence			
T_{max} , с / T_{max} , sec	594 (431–1130)	923 (500–1453)	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	32,57 (14,17–69,84)	11,36 (7,18–22,15)	0,010
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	60,08 (38,25–127,90)	35,32 (28,92–50,16)	0,023
$S_{ind}/S_{cn.}$ / $S_{ind}/S_{sp.}$	2,51 (2,10–3,81)	4,03 (2,08–5,14)	
Хемилюминесценция с GM-CSF / Chemiluminescence with GM-CSF			
T_{max} , с / T_{max} , sec	1913 (1425–2339)	1864 (1337–2355) $p < 0,001$	
I_{max} , о.е. $\times 10^3$ / I_{max} , arb. units $\times 10^3$	12,88 (7,09–20,04)	48,08 (30,42–71,39) $p < 0,001$	<0,001
S , о.е. $\times c \times 10^6$ / S , arb. units $\times sec \times 10^6$	21,29 (15,92–40,19)	72,80 (49,64–115,50) $p < 0,001$	<0,001
$S_{GM-CSF}/S_{cn.}$ / $S_{GM-CSF}/S_{sp.}$	0,98 (0,67–1,59)	8,68 (5,12–11,03)	<0,001

Значимость различий между показателями детей контрольной группы и больными ИМ определялась по критерию Манна–Уитни (Mann–Whitney U test); значимость различий между показателями спонтанной хемилюминесценции и хемилюминесценции с GM-CSF в каждой группе обследуемых детей определялась по критерию Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test).

The Mann–Whitney U test was used to evaluate the difference between patients and controls; the Wilcoxon matched pairs test was used to evaluate the difference between spontaneous chemiluminescence and chemiluminescence with GM-CSF within the groups.

В качестве примера, подтверждающего выраженность изменений гранулоцитарно-макрофагального звена иммунитета при ИМ у детей, демонстрируем клиническое наблюдение за пациентом, перенесшим среднетяжелую форму ВЭБ-инфекции.

Больная С., 5 лет 4 мес., поступила в 1-е инфекционное отделение КГБУЗ «КМДКБ №1» на 5-й день болезни с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр, заложенность носа при отсутствии отделяемого, боли в горле, гнусавость голоса, недомогание, изменения конфигурации шеи.

Объективно на момент госпитализации: состояние средней степени тяжести, самочувствие страдает, вялая, капризная, негативно реагирует на осмотр. Пастозность лица, явления склерита, катарально-фолликулярного конъюнктивита. Носовое дыхание отсутствует без отделяемого, дышит открытым ртом, голос гнусавый. Отмечается генерализованная лимфаденопатия: лимфатические узлы шейной группы – в виде «пакетов» 6,5 см в диаметре, тонзиллярные – 5,0 см, подмышечные, паховые лимфоузлы – до 1,0–1,5 см, плотноэластической консистенции, слабо болезненные. В легких дыхание проходится по всем полям, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, систолический шум над областью сердца умеренной интенсивности. Живот мягкий, безболезненный. Печень $2/3 \times 5,0 \times 4,0$, край ровный, эластичный. Селезенка на 2,5 см выступает из-под края реберной дуги. Рот открывает свободно. Отека подкожной шейной клетчатки нет. В ротоглотке умеренная разлитая гиперемия, миндалины II–III, обильные желтовато-белые наложения в виде островков и полосок, располагаются «±» ткань, с трудом снимаются шпателем, растираются, после отделения пленки поверхность не кровоточит. На нижнем полюсе миндалины справа отмечается некроз 0,3–0,4 см.

В анализе крови при поступлении: лейкоциты – $15,3 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – 1%, п/я – 15%, с/я – 56%, л – 12%, атипичные мононуклеары – 15%.

При исследовании фагоцитарной активности НГ в остром периоде заболевания обнаружено уменьшение количества «активно» работающих нейтрофилов периферической крови, где фагоцитарный индекс (ФИ) составил 28,31%, а фагоцитарное число (ФЧ) – 4,01 о.е. Изучение продукции активных форм кислорода при индукции хемилюминесцентной реакции НГ периферической крови показало пониженные резервные метаболические возможности нейтрофилов и характеризовалось сокращением времени реагирования на стимул ($T_{\max} = 528,9$ с), повышение максимального уровня свечения ($I_{\max} = 19,2$ о.е. $\cdot 10^3$) и значительное уменьшение площади хемилюминесцентной кривой ($S = 5,21$ о.е. $\cdot 10^5$) по сравнению с параметрами контрольной группы ($p < 0,05$).

Больная получала традиционную терапию, на фоне которой отмечена положительная динамика: купированы интоксикационный синдром, явления тонзиллита, восстановилось носовое дыхание, уменьшилась выраженность лимфопролиферативного синдрома. При этом длительность лихорадочного периода составила 9 дней с последующим сохранением субфебрилитета до 2 нед., явления тонзиллита сохранялись 10 дней, к моменту выписки из стационара сохранялись астеновегетативный синдром, легкая заложенность носа,

гепато- и спленомегалия. В периоде реконвалесценции ИМ количество «активно» фагоцитирующих НГ периферической крови ($\text{ФЧ} = 4,95$ о.е.) не восстанавливалось до уровня контрольной группы, также сохранялась сниженной их поглотительная способность ($\text{ФИ} = 49,21\%$) ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты динамичного клинико-лабораторного наблюдения за пациентом свидетельствуют о нарушениях гранулоцитарно-макрофагального звена иммунитета, в т.ч. значительном снижении цитопатогенного эффекта нейтрофилов периферической крови, что отрицательно влияет на обратную динамику течения заболевания, пролонгирует длительность клинических симптомов и сроки выздоровления. Несмотря на улучшение состояния к моменту выписки из стационара у пациента сохранялись клинико-лабораторные проявления ИМ, что, в свою очередь, требует назначения иммунокорректирующей терапии уже в остром периоде заболевания.

Заключение

На сегодняшний день по-прежнему в этиологической структуре ИМ преобладает ВЭБ-этиология, при этом в 32,1% (25/78 человек) случаев ВЭБ сочетается с другими герпес-вирусами.

Результаты динамического наблюдения за пациентами позволили установить, что ИМ у детей характеризуется набором таких ярких клинических симптомов, как лихорадка, генерализованная лимфаденопатия с преобладанием увеличения шейных лимфоузлов, заложенности носа, «храпящего» дыхание, тонзиллофарингита, гепатоспленомегалии. Выраженность и продолжительность клинико-лабораторных проявлений ИМ определяется дезорганизацией клеточного, гуморального и гранулоцитарно-макрофагального звеньев иммунитета. Полученные в ходе исследования результаты позволяют выявить особенности хемилюминесценции нейтрофилов периферической крови у детей с ИМ и свидетельствуют о способности GM-CSF не только увеличивать количество нейтрофилов в периферической крови, но и усиливать их хемилюминесцентную активность. В связи с этим применение GM-CSF, обладающего противовирусной и иммуномодулирующей активностью, может способствовать элиминации ВЭБ из эпитопа персистенции вируса, обеспечивать быстрое восстановление поврежденного эпителия и активизацию факторов местного иммунитета. Более того, доказанная антибактериальная активность GM-CSF позволит предотвратить развитие вторичной бактериальной инфекции, что, в свою очередь, существенно сократит обратную динамику основных клинико-лабораторных проявлений ИМ, значительно снизит необходимость в назначении антибактериальных препаратов.

Приведенные результаты доказывают научную и клиническую ценность изучения GM-CSF, который может являться ключом к новой иммунотерапевтической стратегии в лечении ИМ.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациентов или их родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература

- Гончарова ЕВ, Сенюта НБ, Смирнова КВ, Щербак ЛН, Гурцевич ВЭ. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) в России: инфицированность населения и анализ вариантов гена *LMP1* у больных ВЭБ-ассоциированными патологиями и у здоровых лиц. Вопросы вирусологии. 2015;60(2):11-17.
- Рыбалкина ТН, Каражас НВ, Савинков ПА, Бошняк РЕ, Лысенкова МЮ, Корниенко МН, и др. Значение герпесвирусов в этиологии ряда инфекционных и соматических заболеваний детей. Детские инфекции. 2017;16(3):10-19.
- Иккес ЛА, Мартынова ГП, Савченко АА. Дисфункция нейтрофилов периферической крови у больных при вирусной Эпштейна–Барр инфекции. Вопросы практической педиатрии. 2019; 14(5): 21–25. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-5-21-25
- Шамшева ОВ, Харламова ФС, Егорова НЮ, Молочкова ОВ, Новосад ЕВ, Симонова ЕВ, и др. Результаты многолетнего изучения герпесвирусной инфекции на кафедре инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Детские инфекции. 2017;16(2):5-12.
- Симованьян ЭН, Харсеева ГГ, Ким МА. Инфекционный мононуклеоз Эпштейна–Барр вирусной этиологии и микробиота ротоглотки: этиопатогенетические аспекты, клинико-иммунологические особенности. Российский иммунологический журнал. 2015;3(1):193-195.
- Нестерова ИВ, Швыдченко ИН, Роменская ВА, Фомичева ЕВ, Быковская ЕЮ. Нейтрофильные гранулоциты – ключевые клетки иммунной системы. Аллергология и иммунология. 2008;9(4):432-435.
- Нестерова ИВ, Колесникова НВ, Чудилова ГА, Ломтатидзе ЛВ, Ковалева СВ, Евглевский АА. Нейтрофильные гранулоциты: новый взгляд на «старых игроков» на иммунологическом поле. Иммунология. 2015;36(4):257-265.
- Larochelle B, Flamand L, Gourde P, Beauchamp D, Gosselin J. Epstein–Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils. Blood. 1998 Jul 1; 92(1):291-9.
- De Sole P, Lippa S, Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen-dependent microbial activity of granulocytes. I Clin Lab Autom. 1983;33:391-400.
- Козлов ВА, Савченко АА, Кудрявцев ИВ, Козлов ИГ, Кудлай ДА, Продеус АП, и др. Клиническая иммунология. Практическое пособие для врачей. Красноярск: Поликор, 2020.
- Dahdah A, Johnson J, Gopalkrishna S, Jagers RM, Webb D, Murphy AJ, Hanssen NMJ, Hanaoka BY, Nagareddy PR. Neutrophil Migratory Patterns: Implications for Cardiovascular Disease. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 2;10:795784. DOI: 10.3389/fcell.2022.795784
- Sollberger G. Approaching Neutrophil Pyroptosis. J Mol Biol. 2022 Feb 28; 434(4):167335. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167335
- Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Ding L, He S, Liu S, et al. Neutrophil-Dependent Immunity During Pulmonary Infections and Inflammations. Front Immunol. 2021 Oct 19;12:689866. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689866
- Hidalgo A, Casanova-Acebes M. Dimensions of neutrophil life and fate. Semin Immunol. 2021 Oct;57:101506. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101506
- Fontoura MA, Rocha RF, Marques RE. Neutrophil Recruitment and Participation in Severe Diseases Caused by Flavivirus Infection. Life (Basel). 2021 Jul 20; 11(7):717. DOI: 10.3390/life11070717
- Richardson IM, Calo CJ, Hind LE. Microphysiological Systems for Studying Cellular Crosstalk During the Neutrophil Response to Infection. Front Immunol. 2021 Apr 27;12:661537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661537
- Brown PM, Schneeberger DL, Piedimonte G. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity. Paediatr Respir Rev. 2015 Sep;16(4): 232-40. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.05.005
- Савченко АА, Кудрявцев ИВ, Борисов АГ. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и иммунитет. 2017;7(4):327-340. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340
- El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Gougerot-Pocidallo MA, Dang PM. Effects of venoms on neutrophil respiratory burst: a major inflammatory function. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2021 Jun 28;27:e20200179. DOI: 10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2020-0179.
- Quach A, Glowik S, Putty T, Ferrante A. Delayed Blood Processing Leads to Rapid Deterioration in the Measurement of the Neutrophil Respiratory Burst by the Dihydrorhodamine-123 Reduction Assay. Cytometry B Clin Cytom. 2019 Sep; 96(5):389-396. DOI: 10.1002/cyto.b.21767
- Савченко АА, Здзитовецкий ДЭ, Борисов АГ, Лузан НА. Хемилюминесцентная активность нейтрофильных гранулоцитов и уровни концентрации цитокинов у больных распространенным гнойным перитонитом. Цитокины и воспаление. 2013;12(1-2):115-119.
- Савченко АА, Кудрявцев ИВ, Борисов АГ. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний. Инфекция и иммунитет. 2017;7(4):327-340. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340
- Biller JD, Takahashi LS. Oxidative stress and fish immune system: phagocytosis and leukocyte respiratory burst activity. An Acad Bras Cienc. 2018 Oct-Dec; 90(4):3403-3414. DOI: 10.1590/0001-3765201820170730
- Bonavita R, Laukkanen MO. Common Signal Transduction Molecules Activated by Bacterial Entry into a Host Cell and by Reactive Oxygen Species. Antioxid Redox Signal. 2021 Feb 20;34(6):486-503. DOI: 10.1089/ars.2019.7968
- Capolupo I, De Rose DU, Pascone R, Danhaive O, Orzalesi M. Defective Leukocyte $\beta 2$ Integrin Expression and Reactive Oxygen Species Production in Neonates. Children (Basel). 2022 Apr 1;9(4):494. DOI: 10.3390/children9040494
- Humam NAA. Bacterial phagocytosis and reactive oxygen species production by camel neutrophils and monocytes are influenced by the type of anticoagulation agent. Vet World. 2021 Jul;14(7):1888-1893. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1888-1893
- Mongirdienė A, Skrodenis L, Varoneckaitė L, Mierkytė G, Gerulis J. Reactive Oxygen Species Induced Pathways in Heart Failure Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies. Biomedicines. 2022 Mar 3;10(3):602. DOI: 10.3390/biomedicines10030602
- Napolitano G, Fasciolo G, Venditti P. Mitochondrial Management of Reactive Oxygen Species. Antioxidants (Basel). 2021 Nov 17;10(11):1824. DOI: 10.3390/antiox10111824
- Georgiou CD, Margaritis LH. Oxidative Stress and NADPH Oxidase: Connecting Electromagnetic Fields, Cation Channels and Biological Effects. Int J Mol Sci. 2021 Sep 17;22(18):10041. DOI: 10.3390/ijms221810041
- Ogboo BC, Grabovyy UV, Maini A, Scouten S, van der Vliet A, Mattevi A, Heppner DE. Architecture of the NADPH oxidase family of enzymes. Redox Biol. 2022 Jun;52:102298. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102298

31. Patrice T, Rozec B, Sidoroff A, Blanloeil Y, Despins P, Perrigaud C. Influence of Vitamins on Secondary Reactive Oxygen Species Production in Sera of Patients with Resectable NSCLC. Diseases. 2016 Jul 14;4(3):25. DOI: 10.3390/diseases4030025
32. Barroso MF, Silva RJA, Moreira SF, Rodrigues SS, Gonçalves HMR, Duarte AJ. Can Luminol Be a Fluorophore? J Fluoresc. 2019 Mar;29(2):343-346. DOI: 10.1007/s10895-019-02362-8
33. Зурочка АВ, Гриценко ВА, Зурочка ВА, Добрынина МА, Черешнев ВА. Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и его синтетические аналоги: иммунобиологические эффекты и клиническое применение. Екатеринбург, УрО РАН. 2021.
34. Hamilton JA, Whitty GA, Stanton H, Meager A. Effects of macrophage-colony stimulating factor on human monocytes: induction of expression of urokinase-type plasminogen activator, but not of secreted prostaglandin E2, interleukin-6, interleukin-1, or tumor necrosis factor-alpha. J Leukoc Biol. 1993 Jun;53(6):707-14. DOI: 10.1002/jlb.53.6.707
35. Fukuzawa H, Sawada M, Kayahara T, Morita-Fujisawa Y, Suzuki K, Seno H, Takaishi S, Chiba T. Identification of GM-CSF in Paneth cells using single-cell RT-PCR. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Dec 26;312(4):897-902. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.009
11. Dahdah A, Johnson J, Gopalkrishna S, Jagers RM, Webb D, Murphy AJ, Hanssen NMJ, Hanaoka BY, Nagareddy PR. Neutrophil Migratory Patterns: Implications for Cardiovascular Disease. Front Cell Dev Biol. 2022 Mar 2;10:795784. DOI: 10.3389/fcell.2022.795784
12. Sollberger G. Approaching Neutrophil Pyroptosis. J Mol Biol. 2022 Feb 28;434(4):167335. DOI: 10.1016/j.jmb.2021.167335
13. Effah CY, Drokow EK, Agboyibor C, Ding L, He S, Liu S, et al. Neutrophil-Dependent Immunity During Pulmonary Infections and Inflammations. Front Immunol. 2021 Oct 19;12:689866. DOI: 10.3389/fimmu.2021.689866
14. Hidalgo A, Casanova-Acebes M. Dimensions of neutrophil life and fate. Semin Immunol. 2021 Oct;57:101506. DOI: 10.1016/j.smim.2021.101506
15. Fontoura MA, Rocha RF, Marques RE. Neutrophil Recruitment and Participation in Severe Diseases Caused by Flavivirus Infection. Life (Basel). 2021 Jul 20;11(7):717. DOI: 10.3390/life11070717
16. Richardson IM, Calo CJ, Hind LE. Microphysiological Systems for Studying Cellular Crosstalk During the Neutrophil Response to Infection. Front Immunol. 2021 Apr 27;12:661537. DOI: 10.3389/fimmu.2021.661537
17. Brown PM, Schneeberger DL, Piedimonte G. Biomarkers of respiratory syncytial virus (RSV) infection: specific neutrophil and cytokine levels provide increased accuracy in predicting disease severity. Paediatr Respir Rev. 2015 Sep;16(4):232-40. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.05.005
18. Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(4):327-340. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340 (In Russian).
19. El-Benna J, Hurtado-Nedelec M, Gougerot-Pocidallo MA, Dang PM. Effects of venoms on neutrophil respiratory burst: a major inflammatory function. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis. 2021 Jun 28;27:e20200179. DOI: 10.1590/1678-9199-JVA-TITD-2020-0179.
20. Quach A, Glowik S, Putty T, Ferrante A. Delayed Blood Processing Leads to Rapid Deterioration in the Measurement of the Neutrophil Respiratory Burst by the Dihydrorhodamine-123 Reduction Assay. Cytometry B Clin Cytom. 2019 Sep;96(5):389-396. DOI: 10.1002/cyto.b.21767
21. Savchenko AA, Zdzitovetskiy DE, Borisov AG, Luzan NA. Neutrophil chemiluminescent activity and cytokine concentration levels in patients with extensive purulent peritonitis. Cytokines and Inflammation. 2013;12(1-2):115-119. (In Russian).
22. Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Borisov AG. Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases. Russian Journal of Infection and Immunity. 2017;7(4):327-340. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-4-327-340 (In Russian).
23. Biller JD, Takahashi LS. Oxidative stress and fish immune system: phagocytosis and leukocyte respiratory burst activity. An Acad Bras Cienc. 2018 Oct-Dec;90(4):3403-3414. DOI: 10.1590/0001-3765201820170730
24. Bonavita R, Laukkanen MO. Common Signal Transduction Molecules Activated by Bacterial Entry into a Host Cell and by Reactive Oxygen Species. Antioxid Redox Signal. 2021 Feb 20;34(6):486-503. DOI: 10.1089/ars.2019.7968
25. Capolupo I, De Rose DU, Pascone R, Danhaive O, Orzalesi M. Defective Leukocyte $\beta 2$ Integrin Expression and Reactive Oxygen Species Production in Neonates. Children (Basel). 2022 Apr 1;9(4):494. DOI: 10.3390/children9040494
26. Humam NAA. Bacterial phagocytosis and reactive oxygen species production by camel neutrophils and monocytes are influenced by the type of anticoagulation agent. Vet World. 2021 Jul;14(7):1888-1893. DOI: 10.14202/vetworld.2021.1888-1893
27. Mongirdienė A, Skrodenis L, Varoneckaitė L, Mierkytė G, Gerulis J. Reactive Oxygen Species Induced Pathways in Heart Failure Pathogenesis and Potential Therapeutic Strategies. Biomedicines. 2022 Mar 3;10(3):602. DOI: 10.3390/biomedicines10030602

References

1. Goncharova EV, Senyuta NB, Smirnova KV, Shcherbak LN, Gurtsevich VE. Epstein-Barr virus (EBV) in Russia: infection of the population and analysis of the *LMP1* gene variants in patients with EBV-associated pathologies and healthy individuals. Problems of Virology. 2015;60(2):11-17. (In Russian).
2. Rybalkina TN, Karazhas NV, Savinkov PA, Boshyan RE, Lysenkova MYu, Kornienko MN, et al. The importance of herpesviruses in the etiology of a number of infectious and somatic diseases of children. Children Infections. 2017;16(3):10-19. (In Russian).
3. Ikkes LA, Martynova GP, Savchenko AA. Dysfunction of peripheral blood neutrophils in patients with Epstein-Barr virus infection. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2019; 14(5): 21–25. DOI: 10.20953/1817-7646-2019-5-21-25 (In Russian).
4. Shamsheva OV, Kharlamova FS, Egorova NYu, Molochkova OV, Novosad EV, Simonova EV, et al. The results of long-term study of herpesvirus infection at the department of infectious diseases in children of Russian National Research Medical University. Children Infections. 2017;16(2):5-12. (In Russian).
5. Simovan'yan EN, Kharseeva GG, Kim MA. Infektsionnyi mononukleoz Epshteina-Barr virusnoi etiologii i mikrobiota rotoglotki: etiopatogeneticheskie aspekty, kliniko-immunologicheskie osobennosti. Russian Journal of Immunology. 2015;3(1):193-195. (In Russian).
6. Nesterova IV, Shvydcheko IN, Romenskaya VA, Fomicheva EV, Bykovskaya EYu. Neitrofil'nye granulotsity – klyuchevye kletki immunnnoy sistemy. Allergologiya i immunologiya. 2008;9(4):432-435. (In Russian).
7. Nesterova IV, Kolesnikova NV, Chudilova GA, Lomtadize LV, Kovaleva SV, Evglevsky AA. Neutrophilic granulocytes: a new look at "old players" on the immunological field. Immunologiya. 2015;36(4):257-265. (In Russian).
8. Larochelle B, Flamand L, Gourde P, Beauchamp D, Gosselin J. Epstein-Barr virus infects and induces apoptosis in human neutrophils. Blood. 1998 Jul 1;92(1):291-9.
9. De Sole P, Lippa S, Lixxarru G. Whole blood chemiluminescence: a new technical approach to access oxygen-dependent microbial activity of granulocytes. I Clin Lab Autom. 1983;33:391-400.
10. Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavtsev IV, Kozlov IG, Kudlai DA, Prodeus AP, i dr. Klinicheskaya immunologiya. Prakticheskoe posobie dlya vrachei. Krasnoyarsk: Polikor, 2020. (In Russian).

28. Napolitano G, Fasciolo G, Venditti P. Mitochondrial Management of Reactive Oxygen Species. *Antioxidants* (Basel). 2021 Nov 17;10(11):1824. DOI: 10.3390/antiox10111824
29. Georgiou CD, Margaritis LH. Oxidative Stress and NADPH Oxidase: Connecting Electromagnetic Fields, Cation Channels and Biological Effects. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 17;22(18):10041. DOI: 10.3390/ijms221810041
30. Ogbo BC, Grabovyy UV, Maini A, Scouten S, van der Vliet A, Mattevi A, Heppner DE. Architecture of the NADPH oxidase family of enzymes. *Redox Biol*. 2022 Jun;52:102298. DOI: 10.1016/j.redox.2022.102298
31. Patrice T, Rozec B, Sidoroff A, Blanloeil Y, Despins P, Perrigaud C. Influence of Vitamins on Secondary Reactive Oxygen Species Production in Sera of Patients with Resectable NSCLC. *Diseases*. 2016 Jul 14;4(3):25. DOI: 10.3390/diseases4030025
32. Barroso MF, Silva RJA, Moreira SF, Rodrigues SS, Gonçalves HMR, Duarte AJ. Can Luminol Be a Fluorophore? *J Fluoresc*. 2019 Mar;29(2):343-346. DOI: 10.1007/s10895-019-02362-8
33. Zurochka AV, Zurochka VA, Dobrynina MA, Chereshev VA. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and its synthetic analogues: immunobiological effects and clinical application. *Ekaterinburg, UrO RAN*. 2021. (In Russian).
34. Hamilton JA, Whitty GA, Stanton H, Meager A. Effects of macrophage-colony stimulating factor on human monocytes: induction of expression of urokinase-type plasminogen activator, but not of secreted prostaglandin E2, interleukin-6, interleukin-1, or tumor necrosis factor-alpha. *J Leukoc Biol*. 1993 Jun;53(6):707-14. DOI: 10.1002/jlb.53.6.707
35. Fukuzawa H, Sawada M, Kayahara T, Morita-Fujisawa Y, Suzuki K, Seno H, Takaishi S, Chiba T. Identification of GM-CSF in Paneth cells using single-cell RT-PCR. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003 Dec 26;312(4):897-902. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.11.009

Информация о соавторах:

Савченко Андрей Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т.Пшоника Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
E-mail: aasavchenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5829-672x

Мартынова Галина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПЗО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого
E-mail: doc-martynova@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-2014-0698

Гвоздев Иван Игоревич, младший научный сотрудник лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии Красноярского научного центра Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»
E-mail: leshman-mult@mail.ru

Information about co-authors:

Andrei A. Savchenko, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, head of A.T.Pshonik Department of Physiology, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
E-mail: aasavchenko@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5829-672X

Galina P. Martinova, MD, PhD, DSc, Professor, head of the Department of Children's Infectious Diseases, V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
E-mail: doc-martynova@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-2014-0698

Ivan I. Gvozdev, junior research fellow in the Laboratory of Cellular and Molecular Physiology and Pathology, Krasnoyarsk Research Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North
E-mail: leshman-mult@mail.ru

Издательство «Династия»

выпускает журнал Национального общества диетологов, Общества детских гастроэнтерологов и Международной организации Consensus in Pediatrics
«Вопросы детской диетологии»

Главный редактор

профессор П.В.Шумилов

заведующий кафедрой госпитальной педиатрии им. академика В.А.Таболкина
педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Заместители главного редактора

профессор А.С.Труханов

профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней

Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова

профессор А.П.Фисенко

директор ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский Центр Здоровья Детей» Минздрава России,
Заслуженный врач Российской Федерации

профессор А.И.Хавкин

заведующий отделением гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического
института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Журнал ориентирован на широкую аудиторию медицинских работников, охватывающую педиатров, диетологов, гигиенистов, врачей дошкольно-школьных учреждений, организаторов детского здравоохранения.

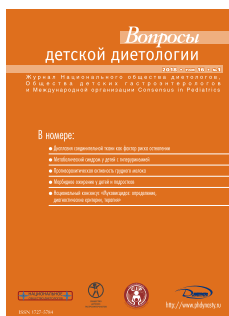
В журнале публикуются оригинальные статьи, обзоры, лекции, посвященные различным аспектам проблемы питания здоровых и больных детей раннего, дошкольного и школьного возраста; в том числе вопросам поддержки грудного вскармливания, питания беременных и кормящих женщин, рационального вскармливания детей первого года жизни, организации питания детей в детских дошкольных и школьных учреждениях, особенностям лечебного питания при различных заболеваниях детского возраста и организации питания в детских больницах и санаториях.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования.
Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



www.phdynasty.ru



Особенности клинических и лабораторных изменений у подростков в динамике развития новой коронавирусной инфекции

О.О.Обухова¹, Т.И.Рябиченко¹, Г.А.Скосырева¹, О.М.Горбенко¹,
Е.П.Тимофеева², Т.В.Карцева², А.О.Изымов²

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, Новосибирск, Российская Федерация;

²Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность исследований, посвященных новой коронавирусной инфекции, связана с увеличением с 2021 г. заболеваемости среди детей, причиной чего может быть накопление мутаций геномом вируса и эволюция его в сторону повышения контагиозности, репликативной способности и уклонения от иммунной защиты. В то время как имеет место достаточно большое количество исследований у взрослых, данные с анализом клинического течения заболевания у педиатрических пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, ограничены. Особенно это касается детей подросткового возраста.

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности течения новой коронавирусной инфекции у госпитализированных подростков г. Новосибирска в период первой, второй и третьей волн пандемии.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 125 детей, находившихся на лечении в ДКБ №6 г. Новосибирска с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции в период трех волн пандемии (июнь–август 2020 г., октябрь–декабрь 2020 г., июнь–август 2021 г.). На основании этих временных промежутков были сформированы три группы подростков, поступивших в стационар в первую, вторую и третью волны течения коронавирусной инфекции. РНК вируса SARS-CoV-2 в соскобах из носоглотки и ротоглотки определяли с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Биохимические и общеклинические исследования проводились в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ Statistika 7.0 (StatSoft, США). Различия между группами оценивали с помощью Z-критерия и критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95%.

Результаты. Показано, что на протяжении трех волн пандемии более половины от числа госпитализированных детей составляли подростки. При этом независимо от волны пандемии у госпитализированных подростков доминировали интоксикационный, катаральный и кишечный синдромы. Достоверно менее часто отмечены симптомы поражения центральной нервной системы в первую волну, так же как и высыпания на коже. Кашель в третью волну отмечался у 100% госпитализированных подростков. Средние значения показателей общего анализа крови, а также С-реактивного белка, D-димера и ферритина не имели статистически значимых различий в различные волны пандемии, но внутри групп в каждую из волн наблюдалась значительная вариативность индивидуальных значений.

Ключевые слова: подростки, коронавирусная инфекция, COVID-19, клинические проявления, лабораторные показатели

Для цитирования: Обухова О.О., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Горбенко О.М., Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Изымов А.О. Особенности клинических и лабораторных изменений у подростков в динамике развития новой коронавирусной инфекции. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 52–59. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-52-59

Features of clinical and laboratory changes in adolescents in the dynamics of novel coronavirus infection

О.О.Obukhova¹, Т.И.Ryabichenko¹, Г.А.Skosyreva¹, О.М.Gorbenko¹,
Е.П.Timofeeva¹, Т.В.Kartseva², А.О.Izyumov²

¹Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

The relevance of research on a novel coronavirus infection is associated with an increase in the incidence among children since 2021, which may be due to the accumulation of mutations in the virus genome and its evolution towards increased contagiousness, replicative ability, and evasion of immune protection. While there are many studies in adults, data analyzing the clinical course of the disease in pediatric patients infected with SARS-CoV-2 are limited, particularly regarding adolescents.

Для корреспонденции:

Обухова Ольга Олеговна, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины

Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2
Телефон: (913) 940-3293
E-mail: trio188@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9834-1799

Статья поступила 22.07.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Olga O. Obukhova, MD, PhD, DSc, Head of the Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine

Address: 2 Timakov str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation
Phone: (913) 940-3293
E-mail: trio188@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9834-1799

The article was received 22.07.2022, accepted for publication 28.10.2022

Objective. To study the clinical and laboratory features of the course of a novel coronavirus infection in hospitalized adolescents in Novosibirsk during the first, second and third waves of the pandemic.

Materials and methods. A retrospective analysis of case histories of 125 children treated at Novosibirsk Children's Clinical Hospital No 6 with a confirmed diagnosis of coronavirus infection during three pandemic waves was carried out (June–August 2020, October–December 2020, June–August 2021). Based on these time intervals, three groups of adolescents admitted to the hospital during the first, second, and third waves of coronavirus infection were formed. SARS-CoV-2 RNA in nasopharyngeal and oropharyngeal scrapings was determined using the PCR-RT method. Biochemical and general clinical studies were performed in accordance with the guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation. Statistical processing was carried out using the Statistika 7.0 software package (StatSoft, USA). Differences between the groups were assessed using the Z-test and the Mann–Whitney U test. Differences between the compared series were considered statistically significant with a probability level of 95%.

Results. It was shown that during three pandemic waves (June 2020 – August 2021), more than half of the hospitalized children were adolescents. At the same time, regardless of the pandemic wave, intoxication, catarrhal and intestinal syndromes predominated in hospitalized adolescents. CNS injury symptoms were significantly less frequent in the first wave, as were skin rashes. Cough in the third wave was observed in 100% of hospitalized adolescents. The average values of the parameters of complete blood count, as well as CRP, D-dimer and ferritin had no statistically significant differences in different pandemic waves, but there was a significant variation in individual values within the groups in each wave.

Key words: adolescents, coronavirus infection, COVID-19, clinical manifestations, laboratory parameters

For citation: Obukhova O.O., Ryabichenko T.I., Skosyreva G.A., Gorbenko O.M., Timofeeva E.P., Kartseva T.V., Izumov A.O. Features of clinical and laboratory changes in adolescents in the dynamics of novel coronavirus infection. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 52–59. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-52-59

В настоящее время количество исследований, посвященных новой коронавирусной инфекции (НКИ), не только не уменьшается, но продолжает оставаться значительным. Это, безусловно, связано как с активной мутацией самого вируса, так и с особенностями течения патологического процесса, обусловленного SARS-CoV-2. Также остаются невыясненными вопросы особенностей патогенеза COVID-19 у детей [1]. Сведения о распространенности COVID-19 у детей в различных странах, а также в течение разных волн пандемии, отличаются значительной вариативностью. Также подтверждается полиморфность клинической симптоматики заболевания [2–6].

При этом если в 2019–2020 гг. считалось, что НКИ – прерогатива взрослого населения, а дети или являются бессимптомными носителями, или болеют крайне редко [7], то в 2021 г. положение значимо изменилось [8, 9]. Данные ретроспективного исследования, проведенного в Китае, свидетельствуют о том, что дети всех возрастов восприимчивы к COVID-19 [10]. В то же время причины, объясняющие более редкое развитие COVID-19 в детском возрасте, до конца не ясны [8, 9, 11]. Генетические факторы риска COVID-19 находятся в начальной стадии изучения. Идентифицирован ряд мутаций и полиморфизмов, влияющих на структуру и стабильность белков – факторов восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2, а также предрасположенности к развитию дыхательной недостаточности и потребности в интенсивной терапии. Большинство идентифицированных генетических факторов имеют отношение к функциям иммунной системы. С другой стороны, на распространение и тяжесть течения COVID-19 влияет генетический полиморфизм самого вируса. Геном вируса накапливает мутации и эволюционирует в сторону повышения контагиозности, репликативной способности и уклонения от иммунной системы хозяина [12, 13].

Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [14]. При анализе жалоб авторы отмечают, что наиболее распространенными симптомами во время ин-

фекции и при последующем наблюдении были усталость (до 87%) и одышка (до 71%). Другие часто регистрируемые симптомы включали кашель, артралгию, боль в груди, когнитивные нарушения, депрессию, миалгию, головную боль, лихорадку и учащенное сердцебиение, вегетативную дисрегуляцию, проявляющуюся в виде синдрома постуральной ортостатической тахикардии, аномальной терморегуляции, кишечных нарушений и кожных проявлений [15–18]. В Российской Федерации на долю пациентов детского возраста приходится около 7% зарегистрированных случаев COVID-19 [11]. В нескольких исследованиях сообщалось о лабораторных данных детей, инфицированных COVID-19. Однако интерпретации этих результатов существенно различаются, что может быть связано с использованием различных референтных значений показателей. Кроме того, авторами отмечено, что диапазон нормальных лабораторных показателей меняется в зависимости от возраста ребенка [19–22]. В то же время исследования в отдельных возрастных группах являются значимыми.

Анализ обобщенных эпидемиологических данных свидетельствует о том, что распространение новых геновариантов вируса может быть связано с их биологическими свойствами, облегчающими передачу от человека к человеку, что, вероятно, является основной формой адаптации нового коронавируса к человеческой популяции и, по-видимому, будет продолжаться в дальнейшем в виде интеграции SARS-CoV-2 в структуру сезонных возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [23, 24]. В связи с этим исследования особенностей патогенеза НКИ у детей и подростков остается по-прежнему актуальной.

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности течения НКИ у госпитализированных подростков г. Новосибирска в период первой, второй и третьей волн пандемии.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ медицинских документов (истории болезни) 125 детей в возрасте 11–17 лет

(средний возраст $14,2 \pm 2,7$ года) находившихся на лечении в ДКБ №6 г. Новосибирска с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции в период 1–3-й волны пандемии (июнь–август 2020 г., октябрь–декабрь 2020 г., июнь–август 2021 г.). Среди обследованных подростков мальчики составили 56,8%, девочки – 43,2%. Вирус идентифицировали методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РТ) с помощью «Набора реагентов для выявления РНК коронавирусов SARS-CoV-2 и подобных SARS-CoV методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (SARS-CoV-2/SARS-CoV)» (ООО НПО «ДНК-Технология», Россия). Критерии включения в исследование: наличие клинических проявлений ОРВИ, возраст от 11 до 18 лет, подтверждение SARS-CoV-2-инфекции в образцах носоглотки методом ПЦР-РТ. Критерии исключения: отсутствие лабораторного подтверждения COVID-19, наличие хронических бактериальных инфекций в стадии обострения, обострения хронических заболеваний аллергического, аутоиммунного и эндокринного характера. Были проанализированы основные жалобы и клинические проявления заболевания подростков, лабораторные показатели (клинический и биохимический анализы крови – общий белок и белковые фракции, билирубин и его фракции, триглицериды, мочевины, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза, С-реактивный

белок (СРБ), ферритин, D-димер), данные инструментальных исследований – рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография легких, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, электрокардиография. Верификация диагноза осуществлялась врачами ДКБ №6 согласно «Методическим рекомендациям» Минздрава России [11].

Исследование было проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», Федеральным законом Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», а также требованиями Федерального закона от 27.07.2006 №152 ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О персональных данных» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.09.2015). В группе детей с ОРВИ у всех законных представителей пациентов (родители) было получено добровольное информированное согласие на забор биологических жидкостей, а также использование данных исследования в научных целях. Статистическая обработка числового материала проводилась с использованием статистического пакета Statistika 7.0 (StatSoft, США). Различия между группами оценивали с помощью Z-критерия. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помо-

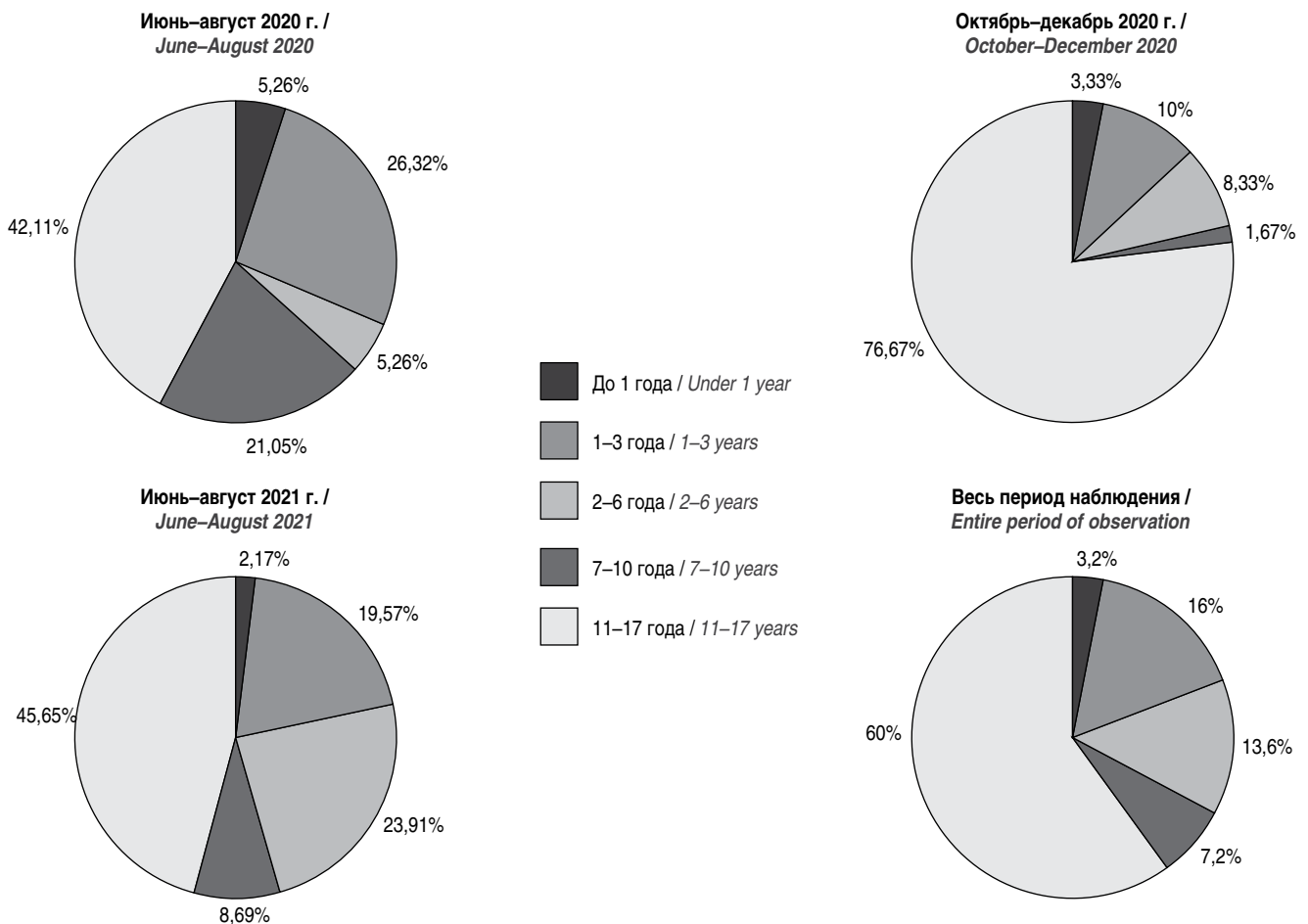


Рис. 1. Распределение госпитализированных детей по возрасту в разные временные периоды пандемии.
 Fig. 1. Distribution of hospitalized children by age in different time periods of the pandemic.

Таблица 1. Процент детей с различными проявлениями и длительностью лихорадки от общего числа госпитализированных подростков в различные волны коронавирусной инфекции
 Table 1. Percentage of children with different manifestations and duration of fever from the total number of adolescents hospitalized in different pandemic waves

Симптомы / Symptoms	I группа. 1-я волна / Group I. Wave 1	II группа. 2-я волна / Group II. Wave 2	III группа. 3-я волна / Group III. Wave 3	<i>p</i> (I–II)	<i>p</i> (I–III)	<i>p</i> (II–III)
Общее число с лихорадкой / Total number with fever	75,4%	52,2%	85,7%	0,2228	0,5107	0,0085
Субфебрильная / Subfebrile	37,9%	23,9%	23,8%	0,4046	0,4482	0,9929
Фебрильная / Febrile	25%	21,7%	47,6%	0,8358	0,4482	0,0316
Высокая фебрильная / High febrile	12,5%	6,5%	14,3%	0,5493	0,9000	0,2994
Без лихорадки / Without fever	24,6%	47,8%	14,3%	0,2228	0,5107	0,0085
Длительность лихорадки / Duration of fever						
до 3 дней / 1–3 days	25,2%	87,9%	44,4%	0,0001	0,3436	0,0002
4–10 дней / days	25,1%	12,5%	38,9%	0,3484	0,4865	0,0135
11–24 дня / days	37,9%	0	16,7%	0,0000	0,2221	0,0044

щью критерия Манна–Уитни. Уровень значимости был принят равным 5% ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение

Исследование проводилось на базе ДКБ №6 г. Новосибирска в период 1, 2 и 3-й волн пандемии. Из всех госпитализированных зарегистрировано 125 детей от 0 до 17 лет с подтвержденным диагнозом COVID-19. Распределение детей по возрасту представлено на рисунке.

Обращает на себя внимание, что среди госпитализированных детей с НКИ преобладали дети в возрасте от 11 до 17 лет (75 человек из 125, 60%). Нами проведен анализ клинико-лабораторных особенностей течения COVID-19 именно у этой группы детей. Подростки 11–17 лет в 1-ю волну составили 42,1%, во 2-ю волну – 76,7%, в 3-ю волну пандемии – 45,6% от общего числа госпитализированных детей, то есть на протяжении всего периода наблюдения наибольшее число госпитализированных детей представляла подростковая группа от 11 до 17 лет.

При исследовании данных эпидемиологического анамнеза отмечено, что основным источником заражения являлись семья, общеобразовательные учреждения и организованные коллективы, то есть у госпитализированных подростков имел место тесный бытовой контакт. В 15% случаев источник заражения достоверно определить не представилось возможным.

Также у 36% госпитализированных подростков имела место сопутствующая патология различных органов и систем. Так, хроническая патология бронхолегочной системы и ЛОР-органов отмечено у 12,3%, хроническая патология желудочно-кишечного тракта – у 4%, анемия – у 4%, ожирение – у 5,3%. Кроме того, отмечались единичные случаи атопического дерматита (в стадии клинической ремиссии), эписиндрома, синдрома Дёге-Поттера, герпетической инфекции вне обострения.

В первые трое суток от начала заболевания поступили в клинику всего 3,7% подростков. На 4–7-е сутки от начала заболевания госпитализировано 11,1% подростков. Основная масса подростков (50,0%) была госпитализирована на 8–14-й день заболевания. Достаточно большое число пациентов (22,2%) поступили в стационар на 15–28-й день от появления первых симптомов инфекции. Следует отметить, что у 13% подростков не удалось выяснить точную дату

начала заболевания. Позднюю госпитализацию можно объяснить нетяжелым течением заболевания на ранних этапах развития процесса. Кроме того, ориентиром для оценки показателя «день заболевания» являются только данные анамнеза, которые позволяют определить сроки появления любых клинических симптомов ОРВИ, а также симптомов, требующих госпитализации, однако эти данные являются достаточно субъективными.

В основном подростки переносили НКИ в среднетяжелой форме. В наших наблюдениях у госпитализированных подростков в течение всего периода наблюдения тяжелая форма течения COVID-19 не зарегистрирована.

Клиническая картина НКИ в целом не отличалась от симптомов других острых вирусных инфекций. У подростков выявлены в основном следующие синдромы: интоксикационный, катаральный, абдоминальный, диарейный, кожный. Клинически интоксикационный синдром проявлялся повышением температуры тела, вялостью, снижением аппетита, недомоганием, нарушением сна. Кроме того, у 25% (1-я волна), 6,5% (2-я волна) и 4,8% подростков (3-я волна) отмечена миалгия, то есть симптом миалгии был более выражен у подростков в 1-ю волну пандемии.

Во всех группах подростков (1, 2 и 3-я волны пандемии) при госпитализации отмечена лихорадка, однако ее тяжесть и длительность различались в группах, что представлено в табл. 1.

Во все три волны более чем у половины госпитализированных подростков имело место повышение температуры, но в 3-ю волну процент таких детей был достоверно выше, чем в 1-ю и 2-ю. При этом также в 3-ю волну достоверно более высоким было число подростков с фебрильной лихорадкой. Высокая фебрильная лихорадка в 3-ю волну была недостоверно более частой по сравнению с другими группами. Следует отметить, что число детей без повышения температуры было статистически значимо более высоким чем в 3-ю волну и также более высоким по сравнению с 1-й волной, но статистически незначимо. Число детей с длительностью лихорадки до 3 дней было достоверно более высоким во 2-ю волну, чем в 1-ю и 3-ю. Лихорадка от 4 до 10 дней во 2-ю волну, наоборот, отмечалась менее часто, но статистически значимо отличалась только от показателей 3-й волны. Также во 2-ю волну не отмечено ни одного подростка с лихорадкой от 11 до 24 дней, при этом показатели в 1-ю волну незначимо превышали показатели 3-й волны.

Таблица 2. Процент детей с поражением различных органов и систем от общего числа госпитализированных подростков в различные волны коронавирусной инфекции
Table 2. Percentage of children with injuries of various organs and systems from the total number of adolescents hospitalized in different pandemic waves

Симптомы / Symptoms	I группа. 1-я волна / Group I. Wave 1	II группа. 2-я волна / Group II. Wave 2	III группа. 3-я волна / Group III. Wave 3	p (I–II)	p (I–III)	p (II–III)
Поражение ЦНС / CNS injury	37,5%	73,7%	66,7%	0,0422	0,1535	0,5560
Катаральный синдром / Catarrhal	62,5%	47,8%	28,6%	0,4428	0,0927	0,1394
Кашель / Cough	62,5%	62,5%	100%	1,0000	0,0030	0,0011
Высыпания / Rashes	0	2,5%	28,6%	0,0000	0,0004	0,0013

Таблица 3. Значения показателей общего анализа крови в сравниваемых группах
Table 3. Complete blood count values in the compared groups

Показатели / Parameters	1-я волна / Wave 1	2-я волна / Wave 2	3-я волна / Wave 3	Нормативные значения / Reference range
Лейкоциты, 10 ⁹ / White blood cells, 10 ⁹	6,0 ± 0,59	6,15 ± 0,17	5,9 ± 0,41	6–9
Лимфоциты, % / Lymphocytes, %	42,5 ± 2,04	45,0 ± 1,74	36,7 ± 3,35	25–35
Палочкоядерные нейтрофилы, % / Band neutrophils, %	1,18 ± 0,89	0,88 ± 0,1	1,28 ± 0,20	2–4
Сегментоядерные нейтрофилы, % / Segmented neutrophils, %	49,52 ± 0,87	47,14 ± 1,18	55,9 ± 3,35	40–60
Моноциты, % / Monocytes, %	4,89 ± 0,19	4,81 ± 0,29	4,3 ± 0,24	4–6
Эозинофилы, % / Eosinophils, %	1,91 ± 0,15	2,18 ± 0,20	1,95 ± 0,29	0–3
СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	6,68 ± 0,89	4,13 ± 0,57	8,2 ± 1,53	≤14
Эритроциты, 10 ¹² / Red blood cells, 10 ¹²	4,75 ± 0,13	4,65 ± 0,09	4,8 ± 0,14	5–7
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/L	137 ± 2,33	140 ± 6,41	141,1 ± 3,41	120–140
Тромбоциты, 10 ⁹ / Platelets, 10 ⁹	282,8 ± 15,05	282,2 ± 19,53	228,8 ± 15,76	190–280

*p < 0,05.

Также проанализирована частота встречаемости поражения различных органов, данные представлены в табл. 2.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС), проявляющееся жалобами на головную боль, головокружение, сонливость, раздражительность, наблюдалось у 37,5% подростков в 1-ю волну, что статистически значимо ниже, чем во 2-ю волну (73,7%). В июне–августе 2021 г. (3-я волна) эти симптомы были зафиксированы у 66,7%, что сопоставимо с количеством наблюдений во 2-ю волну и недостоверно выше, чем в 1-ю волну.

Катаральный синдром проявлялся затрудненным носовым дыханием, гиперемией зева и другими проявлениями неблагополучия в носоглотке. Число подростков, у которых отмечены отечность, гиперемия зева, гипертрофия небных миндалин, зернистость задней стенки глотки, достоверно не различались в 1, 2 и 3-ю волны пандемии.

Кашель отмечен у 62,5% госпитализированных в 1-ю волну и у 65,2% – во 2-ю волну, что является сопоставимым. В июне–августе 2021 г. (3-я волна) кашель был зафиксирован в 100% случаев, что достоверно превышало значения 1-й и 2-й волн. Практически у всех обследованных, независимо от периода пандемии, кашель носил непродуктивный характер. Продолжительность кашлевого синдрома составила от 5 до 15 дней. Число детей с инспираторной одышкой в 1-ю и 3-ю волны было сопоставимым – 37,5 и 33,3% соответственно. Во 2-ю волну число таких подростков было достоверно ниже и составило 4,5% (p < 0,05; p < 0,05 соответственно).

Высыпаний на коже в 1-ю волну пандемии у госпитализированных подростков не отмечено, во 2-ю – высыпания наблюдались у 2,5% подростков. Во время 3-й волны высыпания на коже отмечены более чем в 3,5 раза чаще – у 28,6%, что достоверно выше результатов 1-й и 2-й волны (p < 0,01).

Это были в основном эритематозно-отечные очаги, петехиальная и полиморфная сыпь с невыраженным зудом или без него.

Как известно, сочетание респираторной и кишечной симптоматики встречается при многих вирусных инфекциях: аденовирусной, бокавирусной, метапневмовирусной, гриппе и других [8, 10]. Не явился исключением и COVID-19. Кишечный синдром у госпитализированных подростков проявлялся в виде абдоминальных болей, рвоты, тошноты, диареи, запоров. Эти симптомы отмечены у 25,6% подростков в 1-ю волну, у 30,4% – во 2-ю волну. В 3-ю волну данные симптомы зафиксированы в 33,3% случаев. Обращает на себя внимание, что наличие кишечного синдрома имело место быть у 1/3 госпитализированных подростков с коронавирусной инфекцией независимо от периода пандемии. При наличии диареи проводились бактериологическое исследование кала и иммуноферментный анализ для исключения рота- и норовирусной инфекции. Ни в одном случае рота- и норовирусные инфекции не выявлены. При копрологическом исследовании изменения характеризовались умеренными нарушениями переваривания пищи.

Легкие, безусловно, являются одним из важнейших органов-мишеней при инфекции SARS-CoV-2. В наших исследованиях у 100% госпитализированных подростков в 1-ю волну была зарегистрирована пневмония, при этом с дыхательной недостаточностью 1-й степени (ДН1) – у 25%. Во 2-ю волну у 95,6% диагностирована пневмония, с ДН1 – у 2,3%. Во время 3-й волны пневмония диагностирована у 90,4% госпитализированных подростков, с ДН1 – у 47,4%.

Рентгенологическое исследование показало симметричные среднеинтенсивные инфильтративные тени с нечеткими неровными контурами неоднородной структуры. Имело

Таблица 4. Биохимические показатели крови у подростков с коронавирусной инфекцией в динамике пандемии
 Table 4. Biochemical blood parameters in adolescents with coronavirus infection in pandemic dynamics

Показатели / Parameters	1-я волна / Wave 1	2-я волна / Wave 2	3-я волна / Wave 3	Норма / Reference range
Билирубин (min-max) / Bilirubin (min-max)	14,9 ± 0,82 (7–32)	16,6 ± 3,67 (7–24)	12,2 ± 0,99 (9–24,1)	3,5–19
СРБ (min-max) / CRP (min-max)	2,84 ± 0,38 (0–7,4)	2,10 ± 0,34 (0–9)	3,95 ± 0,75 (0–64)	≤5
АЛТ (min-max) / ALT (min-max)	17,6 ± 2,19 (11–27)	22,5 ± 4,59 (9–59)	19,3 ± 3,15 (4,63–57)	39
АСТ (min-max) / AST (min-max)	25,8 ± 2,18 (12–37)	20,2 ± 2,97 (12–71)	19,7 ± 2,09 (12,2–27,4)	50
Общий белок (min-max) / Total protein (min-max)	77,1 ± 0,78 (66–85)	76,2 ± 2,62 (66–86)	74,9 ± 1,24 (64–84)	38–54
Ферритин (min-max) / Ferritin (min-max)	52,4 ± 12,35 (8,7–295)	56,2 ± 14,41 (9,8–350)	72,6 ± 10,59 (28–158)	7–120
Глюкоза (min-max) / Glucose (min-max)	4,34 ± 0,09 (3,4–4,9)	4,39 ± 0,16 (3,4–5,8)	5,24 ± 0,31 (4,2–9,4)	3,3–5,6
Мочевина (min-max) / Urea (min-max)	3,41 ± 0,13 (2,2–4,9)	3,38 ± 0,56 (2,2–5,2)	4,6 ± 0,23 (3,1–6,6)	2,7–7,4
Креатинин (min-max) / Creatinine (min-max)	72,3 ± 2,19 (52–87,8)	77,1 ± 3,92 (47–99)	75,8 ± 2,94 (39–87)	28–62
Триглицериды (min-max) / Triglycerides (min-max)	1,14 ± 0,12 (0,87–1,16)	1,16 ± 0,12 (0,87–1,74)	1,32 ± 0,12 (0,64–1,78)	0,1–2,3
Д-димер (min-max) / D-dimer (min-max)	125,1 ± 23,11 (12–254)	115,1 ± 24,09 (8–550)	175,4 ± 91,20 (64–482)	≤250

*p < 0,05.

место усиление легочного рисунка в прикорневых зонах за счет сосудистого компонента. Корни не расширены, тяжисты и малоструктурны. Следует отметить однородность рентгенологических изменений у всех обследованных подростков с поражением легких. Различия касались только места положения инфильтративных изменений, хотя у большинства пациентов они локализовались в нижних долях легких. Обращает на себя внимание, что в процессе лечения положительная динамика рентгенологической картины при втором обследовании отмечена у 92% подростков. Однако у 8% подростков в процессе терапии при втором рентгенологическом обследовании имела место отрицательная динамика. Признаки отрицательной рентгенологической картины проявлялись в незначительном увеличении площади и интенсивности поражения, в сохранении деформации легочного рисунка. И только при третьем обследовании отмечалась признаки положительной динамики, что выражалось в частичном регрессе инфильтративных изменений.

Также были проанализированы показатели общего анализа крови в динамике развития пандемии (табл. 3).

При оценке общего анализа крови у подростков при поступлении в стационар отмечено, что средние значения показателей, независимо от волны пандемии, практически не превышали границы нормы. Исключение составляли только лимфоциты, однако это превышение не было статистически достоверным. Также не было выявлено статистически значимых различий исследованных показателей между группами подростков.

Были проанализированы биохимические показатели в обследованных группах (табл. 4).

Обращает на себя внимание тот факт, что между группами (в разные волны пандемии) ни для одного биохимического показателя не было выявлено статистически значимых различий. Интерес представляет динамика содержания СРБ у подростков – средние значения показателя не превышали нормативного уровня, максимальные значения были выше нормы, причем в 3-ю волну это превышение было более значительным (но статистически незначимым), чем в 1-ю и 2-ю волны.

Средние значения содержания креатинина во всех группах превышали нормативные, хотя это превышение не было статистически значимым. При этом следует отметить, что

максимальные уровни показателя в группах были значительно выше нормативного значения.

Средние значения уровня D-димера ни в одной из групп не выходили за границы нормы, но при этом во 2-ю и 3-ю волны максимальные уровни показателя в группах более чем в 2 раза превышали нормативные. Сходная динамика отмечена для ферритина – средние значения не превышали нормативный уровень во всех группах, максимальные значения в 1-ю волну превышали норму вдвое, во 2-ю волну – почти втрое, однако в 3-ю волну превышение было незначительным.

Средние значения остальных исследованных биохимических показателей практически соответствовали нормативным, хотя максимальные значения несколько превышали норму, но это превышение было незначительным независимо от волны пандемии. Полученные результаты свидетельствуют о значительных разбросах индивидуальных значений показателей внутри исследованных групп.

Заключение

Таким образом, анализ случаев НКИ на протяжении трех волн пандемии (июнь 2020 г., октябрь–декабрь 2020 г., август 2021 г.) показал, что более половины от числа госпитализированных детей составляют подростки. Также показано, что клинические проявления у них носят неспецифический характер, общий для ОРВИ. При этом наблюдается крайнее разнообразие клинических симптомов этого заболевания. В то же время, независимо от волны пандемии, при преобладании разных штаммов коронавируса у госпитализированных подростков доминируют интоксикационный, катаральный и кишечный синдромы.

Анализ лабораторных данных свидетельствует о том, что средние значения показателей общего анализа крови достоверно не различались в группах и практически соответствовали нормативным уровням, хотя внутри групп наблюдается значительная вариативность. Средние значения СРБ, D-димера и ферритина практически соответствовали норме, при этом не имели статистически значимых различий между группами. Максимальные уровни показателей превышали норму более чем вдвое или втрое, что свидетельствует о значительных разбросах индивидуальных значений внутри групп и требует дальнейшего изучения.

Информация о финансировании

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Протеомный анализ», поддержанного финансированием Минобрнауки России (соглашение №075-15-2021-691).

Financial support

This study was carried out using the equipment of the Proteomic Analysis Center for Collective Use, supported by funding from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No 075-15-2021-691).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Евсеева ГП, Телепнёва РС, Книжникова ЕВ, Супрун СВ, Пичугина СВ, Яковлев ЕИ, и др. COVID-19 в педиатрической популяции. Бюллетень физиологии патологии дыхания. 2021;80:100-114. / Evseeva GP, Telepneva RS, Knizhnikova EV, Suprun SV, Pichugina SV, Yakovlev EI, et al. COVID-19 in pediatric population. Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration. 2021;80:100-114. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-100-114 (In Russian).
2. Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaufemia FJ, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020 Apr 8:e201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346
3. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12 – April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 10;69(14):422-426. DOI: 10.15585/mmwr.mm6914e4
4. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
5. Diorio C, McNerney KO, Lambert M, Paessler M, Anderson EM, Henrickson SE, et al. Evidence of thrombotic microangiopathy in children with SARS-CoV-2 across the spectrum of clinical presentations. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):6051-6063. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003471
6. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020 Oct;41(10):2657-2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3
7. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? J Microbiol Immunol Infect. 2020 Jun;53(3):371-372. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
8. Steinman JB, Lum FM, Ho PP, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Oct 6; 117(40):24620-24626. DOI: 10.1073/pnas.2012358117
9. Fialkowski A, Gernez Y, Arya P, Weinacht KG, Kinane TB, Yonker LM. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. Pediatr Pulmonol. 2020 Oct; 55(10):2556-2564. DOI: 10.1002/ppul.24981
10. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z et al. Epidemiology of COVID-19 Among Children in China. Pediatrics. 2020 Jun;145(6):e20200702. DOI: 10.1542/peds.2020-0702
11. Методические рекомендации: особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2. Доступ от 03.07.2020. / Metodicheskie rekomendatsii: osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zabolevaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. Versiya 2. Dostup ot 03.07.2020. (In Russian).
12. Вологжанин ДА, Голота АС, Камилова ТА, Шнейдер ОВ, Щербак СГ. Генетика COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(1):41-52. / Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, Sherbak SG. Genetics of COVID-19. Journal of Clinical Practice. 2021;12(1):41-52. DOI: 10.17816/clinpract64972 (In Russian).
13. Борисова НИ, Котов ИА, Колесников АА, Каптелова ВВ, Сперанская АС, Кондрашева ЛЮ, и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. Вопросы вирусологии. 2021;66(4):269-278. / Borisova NI, Kotov IA, Kolesnikov AA, Kaptelova VV, Speranskaya AS, Kondrasheva LY, et al. Monitoring the spread of the SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) variants in the Moscow region using targeted high-throughput sequencing. Problems of Virology. 2021;66(4):269-278. DOI: 10.36233/0507-4088-72 (In Russian).
14. Гриневич ВБ, Губонина ИВ, Дошчичин ВЛ, Котовская ЮВ, Кравчук ЮА, Педь ВИ, и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):135-172. / Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, Kotovskaya YuV, Kravchuk YuA, Ped VI, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020;19(4):135-172. DOI:10.15829/1728-8800-2020-2630 (In Russian).
15. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020
16. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. Neurol Sci. 2020 Oct;41(10):2657-2669. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3
17. Conforti C, Dianzani C, Agozzino M, Giuffrida R, Marangi GF, Meo ND, et al. Cutaneous Manifestations in Confirmed COVID-19 Patients: A Systematic Review. Biology (Basel). 2020 Dec 5;9(12):449. DOI: 10.3390/biology9120449
18. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2020 Jun;20(6):689-696. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5
19. Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG et al. Clinical Characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in Hubei, China. Curr Med Sci. 2020 Apr;40(2):275-280. DOI: 10.1007/s11596-020-2172-6
20. Henry BM, Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med. 2020 Jun 25;58(7):1135-1138. DOI: 10.1515/cclm-2020-0272
21. Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-2019 for pediatricians. Pediatr Pulmonol. 2020 May;55(5):E1-E4. DOI: 10.1002/ppul.24734
22. Краснов ЯМ, Попова АЮ, Сафронов ВА, Федоров АВ, Баданин ДВ, Щербак СГ, и др. Анализ геномного разнообразия SARS-CoV-2 и эпидемиологических признаков адаптации возбудителя COVID-19 к человеческой популяции (Сообщение 1). Проблемы особо опасных инфекций. 2020; 3:70-82. / Krasnov YaM, Popova AYu, Safronov VA, Fedorov AV, Badanin DV, Shcherbakova SA, et al. Genomic diversity analysis of SARS-CoV-2 and epidemiological features of adaptation of COVID-19 agent to human population (Communication 1). Problemy osobo opasnykh infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2020;3:70-82. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-70-82 (In Russian).

23. Бабаченко ИВ, Козырев ЕА, Шарипова ЕВ, Орлова ЕД, Тянь НС. Респираторные вирусные инфекции в поражении нижних дыхательных путей. Журнал инфектологии. 2021;13(4):5-13. / Babachenko IV, Kozyrev EA, Sharipova EV, Orlova ED, Tian NS. Respiratory viral infections in the lower respiratory tract failure. Journal Infectology. 2021;13(4):5-13. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-5-13 (In Russian).

Информация о соавторах:

Рябиченко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины
E-mail: 2925871@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0990-0078

Скосырева Галина Александровна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины
E-mail: skosyreva43@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5477-3445

Горбенко Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины
E-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
ORCID: 0000-0002-5672-9234

Тимофеева Елена Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Новосибирского государственного медицинского университета
E-mail: timofeevae.p@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0657-5705

Карцева Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней, Новосибирского государственного медицинского университета
E-mail: kartseva-t@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7007-1996

Изюмов Александр Олегович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры стоматологии детского возраста, доцент ВАК, Новосибирского государственного медицинского университета
E-mail: izumovao@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1223-1995

Information about co-authors:

Tatiana I. Ryabichenko, MD, PhD, DSc, leading researcher of the Laboratory of Immunology of Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine
E-mail: 2925871@mail.ru
ORCID: 0000-002-0990-0078

Galina A. Skosyreva, MD, PhD, DSc, senior Researcher at the Laboratory of Immunology of Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine
E-mail: skosyreva43@mail.ru
ORCID: 0000-0001-5477-3445

Olga M. Gorbenko, MD, PhD, senior Researcher at the Laboratory of Immunology of Federal Research Centre of Fundamental and Translational Medicine
E-mail: gorbenko.olga.m@bk.ru
ORCID: 0000-0002-5672-9234

Elena P. Timofeeva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University
E-mail: timofeevae.p@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0657-5705

Tatiana V. Kartseva, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases, Novosibirsk State Medical University
E-mail: kartseva-t@mail.ru
ORCID: 0000-0001-7007-1996

Aleksandr O. Izumov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Dentistry, Associate Professor of the Higher Attestation Commission, Novosibirsk State Medical University
E-mail: izumovao@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1223-1995

Издательство «Династия»

выпускает научно-практический журнал

«Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии»

Почетный главный редактор

академик РАН, профессор **А.Н.Стрижаков**

заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета

Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Главный редактор

профессор **А.И.Давыдов**

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии лечебного факультета

Первого Московского медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Заместители главного редактора

профессор **О.Ф.Серова**

главный врач Московского областного перинатального центра, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Московской области по акушерству и гинекологии

профессор **Е.М.Шифман**

профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского, президент Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов

Журнал выпускается с сентября 2002 года и предназначен для акушеров-гинекологов, в том числе узких специальностей (радиология, эндоскопия, химиотерапия), и перинатологов.

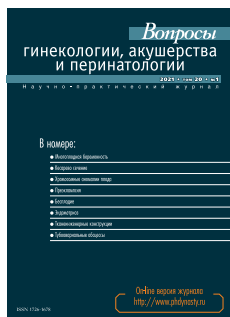
Тематика журнала: лечение и профилактика внутриутробных инфекций; современные аспекты медикаментозной терапии в акушерстве и гинекологии; гинекологическая эндокринология и онкология; применение неинвазивных и инвазивных методов диагностики состояния плода; новые методы хирургии в акушерстве и гинекологии.

Журнал индексируется в реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования. Журнал включен в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия», тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru

По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru

Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



Влияние социальной среды на стремление к коррекции внешности у отечественных и зарубежных подростков

О.С.Третьякова, И.А.Сухарева, Н.В.Ефремова, Т.Е.Гирич

Медицинская академия им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского, Симферополь, Российская Федерация

Цель. Определить влияние социальных факторов на желание подростков различных стран корректировать свою внешность.

Материалы и методы. Проведено анкетирование 1040 респондентов (средний возраст $17 \pm 1,0$ год). Из числа анкетированных 540 (51,9%) – школьники старших классов и 500 (48,1%) – студенты медицинского вуза; 566 (54,4%) девушек и 474 (45,6%) юноши. Респонденты-студенты были разделены на 2 группы: отечественные (260, 52%) и зарубежные (240, 48%).

Результаты. Каждый второй подросток (50,9%) имеет претензии к своей внешности, причем вне зависимости от пола большинство (56,3%) из них хотят быть похожими на кумиров. Навязывание СМИ эталонов внешности вызывает у респондентов обоого пола чувство недовольства своим телом ($p = 0,08$). Неудовлетворительная оценка родственниками внешности подростков формирует стремление к ее коррекции вне зависимости от гендерной принадлежности ($p = 0,8$), в то же время мнение друзей для девушек более значимо, чем для юношей ($p = 0,04$). Отечественные студенты в сравнении с зарубежными достоверно чаще не удовлетворены своим образом тела ($p = 0,006$). Для них большее значение в восприятии своей внешности имеет отрицательная оценка внешности сверстниками ($p = 0,0001$), несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемым СМИ ($p = 0,0000001$).

Заключение. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на желание подростков изменить свою внешность, является неудовлетворительная оценка со стороны сверстников и несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемым в СМИ.

Ключевые слова: коррекция внешности, образ тела, подростки, социальные факторы

Для цитирования: Третьякова О.С., Сухарева И.А., Ефремова Н.В., Гирич Т.Е. Влияние социальной среды на стремление к коррекции внешности у отечественных и зарубежных подростков. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 60–65. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-60-65

Social influence on the desire to correct appearance among adolescents in Russia and other countries

O.S.Tretyakova, I.A.Sukhareva, N.V.Efremova, T.E.Girich

S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Objective. To determine the influence of social factors on the desire among adolescents from different countries to correct their appearance.

Materials and methods. A survey of 1040 respondents (with an average age of 17 ± 1.0 years) was conducted. Of the respondents, 540 (51.9%) were high school students and 500 (48.1%) were medical university students. Of them, 566 (54.4%) were girls and 474 (45.6%) were boys. All respondents were divided into 2 groups: students from Russia (260 (52%)) and students from other countries (240 (48%)).

Results. Every second teenager (50.9%) had complaints about appearance, and regardless of sex, the majority (56.3%) of them wanted to look like their idols. Media imposition of physical appearance standards caused respondents of both sexes to feel dissatisfied with their bodies ($p = 0.08$). Unsatisfactory evaluation of teenagers' appearance by relatives formed the desire for its correction, regardless of sex ($p = 0.8$). At the same time, the opinion of friends was more significant for girls than for boys ($p = 0.04$). Russian students were significantly more often dissatisfied with their body image compared to international students ($p = 0.006$). For them the negative assessment of their appearance by peers ($p = 0.0001$) and the inconsistency with the standards of physical attractiveness promoted by the media ($p = 0.0000001$) were of greater importance in the perception of their appearance.

Conclusion. The most significant factors influencing the desire of adolescents to change their appearance were unsatisfactory evaluation by peers and inconsistency with the media's standards of physical attractiveness.

Key words: appearance correction; body image; teenagers; social factors

For citation: Tretyakova O.S., Sukhareva I.A., Efremova N.V., Girich T.E. Social influence on the desire to correct appearance among adolescents in Russia and other countries. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(5): 60–65. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-60-65

Для корреспонденции:

Третьякова Ольга Степановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общественного здоровья и организации здравоохранения Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского

Адрес: 295051, Россия, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

Телефон: (365) 255-4957

E-mail: olga-tretyakova@yandex.ru

Статья поступила 02.05.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Olga S. Tretyakova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Public Health and Healthcare Organization, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University

Address: 5/7 Lenin boulevard, Simferopol, 295051, Russian Federation

Phone: (365) 255-4957

E-mail: olga-tretyakova@yandex.ru

The article was received 02.05.2022, accepted for publication 28.10.2022

О образ тела и удовлетворенность своим телом являются одной из наиболее популярных тем исследования в современном мире [1, 2]. Недовольство собственной внешностью и стремление к ее коррекции у молодежи – явление далеко не новое, однако в современном мире среди молодежи эта тенденция приобретает все большие масштабы [1–3]. Ее формирование в подростковом и юношеском возрасте вполне логично, т.к. именно в этот период помимо тела формируется самосознание, которое подвержено негативному внешнему влиянию, что, безусловно, представляет интерес для изучения с точки зрения формирования данного социального феномена [4]. Именно в пубертатном периоде часто развивается неуверенность в себе, подростки страдают от комплексов: зачастую юношей и девушек не устраивает их рост, размер ноги, состояние волос, форма носа, разрез глаз, фигура и состояние кожи лица. Замечая в себе недостатки, подростки «зацикливаются» на них и отказываются видеть достоинства.

Проблема удовлетворенности своей внешностью среди лиц подросткового возраста изучается как отечественными, так и зарубежными авторами, причем этим занимаются не только в рамках психологии, психиатрии и медицины в целом, но и в рамках социологии и других наук [4–6]. Не секрет, что очень важным фактором формирования здорового отношения молодых людей к своей внешности является позитивная оценка, даваемая их окружением [7]. Среди причин формирования негативной оценки своего внешнего облика большое значение имеет влияние социокультурного треугольника, который включает в себя три группы факторов: семью, сверстников и средства массовой информации [5]. Окружающий социум воздействует на восприятие подростком своего внешнего облика, однако наибольшее влияние принадлежит позиции семьи и друзей, оказывающей как прямой (поддразнивания, повышенная критика), так и опосредованный эффект (излишнее внимание членов семьи к внешности ребенка) [8, 9]. В свою очередь, особую роль в формировании оценки собственного облика в этом возрасте играют средства массовой информации, которые могут исказить его восприятие [10], вызывая у девушек и юношей негативные переживания, неудовлетворенность и обеспокоенность своей внешностью, что зачастую и побуждает к желанию что-либо изменить в своей внешности [6]. Доказано, что как юноши, так и девушки в подростковом возрасте подвержены развитию дисморфофобии, проявляющейся в чрезмерной озабоченности особенностями своего тела и зачастую приводящей к развитию депрессивных состояний [2, 11]. Чрезмерная озабоченность внешним видом проявляется в акцентировании внимания на зачастую воображаемом дефекте определенной части тела и большом желании его устранить. Особую актуальность рассматриваемая тема приобретает в настоящее время, так как доказано, что подростки, страдающие данным расстройством, совершают суицид в 45 раз чаще, чем при различных психических заболеваниях [12].

Цель исследования – определить влияние социальных факторов на желание подростков различных стран корректировать свою внешность.

Материалы и методы

Проведено анкетирование 1040 респондентов, средний возраст которых составил $17 \pm 1,0$ год. Из числа анкетированных 540 (51,9%) составили школьники старших классов и 500 (48,1%) – студенты высших учебных заведений (в возрасте 16–18 и 17–18 лет соответственно). Среди респондентов преобладали девушки – 566 (54,4%), юношей было 474 (45,6%). Респонденты-студенты были разделены на 2 группы: отечественные – 260 (52%) и зарубежные (Нигерия, Индия, Малайзия, Алжир) – 240 (48%). В ходе статистической обработки данных были применены методы количественного анализа, непараметрические методы (вычисление медианы (X_e), 95%-го доверительного интервала (ДИ) [25;75]), выявление взаимосвязи проводилось с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ). Для сравнения двух независимых выборок применялся метод вычисления U-критерий Манна–Уитни (программа Statistica 10.0). В совокупности определяли интегральный показатель влияния на изменение внешности подростков (максимальное значение – 25 баллов).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования установлено, что каждый второй анкетированный (530, 50,9%) имел претензии к своей внешности.

Из числа респондентов, принявших участие в анкетировании, достоверно чаще ($p = 0,00000000001$) влияние социальных факторов на восприятие собственной внешности отмечали девушки (70% против 44,1% юношей). Из многообразия всех факторов наиболее значимыми являются, прежде всего, неудовлетворительная оценка внешности подростком друзьями (33,8%), затем – несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемым в СМИ (25,1%), несоответствие собственной внешности внешности кумира (20,8%), и лишь потом – оценка родителей (20,3%) (рис. 1).

При оценке последствий, вызванных неудовлетворенностью своим внешним видом, по полу зафиксировано отсутствие достоверных различий: испытывают огорчение по поводу своей внешности 27% девушек и 26,7% юношей ($p = 0,9$). При анализе влияния отдельных факторов социума на стремление к коррекции внешности по гендерному признаку установлено, что большинство подростков (56,3%) хотят быть похожими на своих кумиров, причем вне зависимости от их пола (56,9% девушек и 55,6% юношей, $p = 0,6$). В то же время лишь каждый девятый (11,5%) респондент выказал неудовлетворенность своим образом тела в сравнении с кумирами, причем этим были озабочены в равной степени как девушки (12,2%), так и юноши (9,9%) ($p = 0,2$).

Обращает на себя внимание тот факт, что отрицательная оценка со стороны сверстников, выражающаяся в оскорбительных замечаниях по поводу внешнего облика, оказывает большее влияние на девушек, чем на юношей (38,6% против 36,2%, $p = 0,04$).

Примерно каждый четвертый респондент в обеих гендерных группах (24,7% девушек и 23,7% юношей) выразил

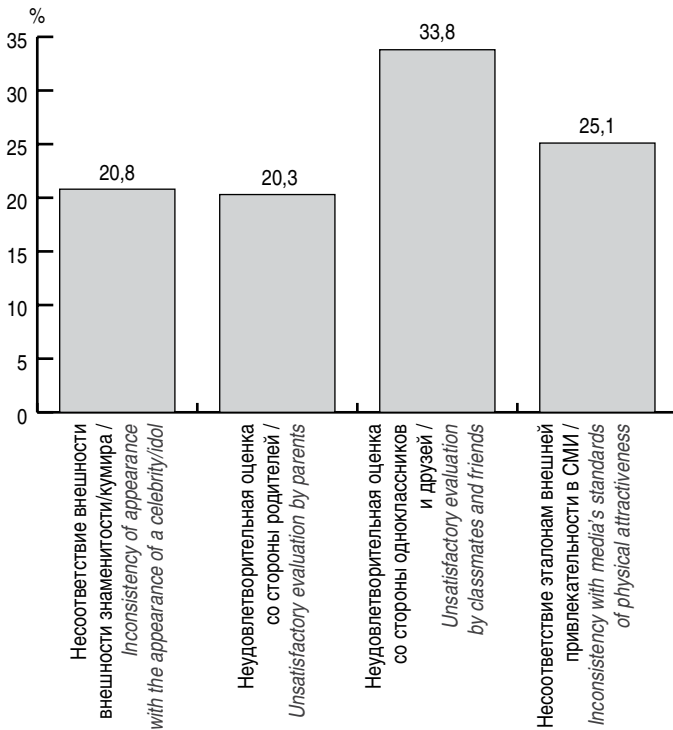


Рис. 1. Влияние различных социальных факторов на восприятие подростками своего образа тела.

Fig. 1. Influence of various social factors on adolescents' perception of their body image.

желание иметь идеальное телосложение ($p = 0,7$), ориентируясь на эталоны телосложения знаменитостей, пропагандируемых СМИ. Навязывание СМИ стандартов внешности оказывает негативное воздействие на восприятие подростками собственного образа тела, вызывая чувство неудовлетворенности им у респондентов обоего пола (у 15,7% девушек и 12% юношей, $p = 0,08$). В то же время при указании подростков на конкретные, по их мнению, дефекты со стороны различных органов и систем не выявлено достоверных гендерных различий ($p = 0,8$) в отношении анатомических дефектов кожи у девушек и юношей (45,5 и 44,1% соответственно), а также формы носа (10,2 и 10,3%), глаз (13,7 и 13,7%), строения ушей (9 и 9,5%), отклонений костной систе-

мы (5,8 и 8%), наличия шрамов (15,2 и 14%) и отсутствия какого-либо органа или части тела (1,42 и 1,42%).

Как уже отмечалось ранее, для каждого пятого (20,1%) респондента особое значение в самооценке имеет мнение родителей. При этом неудовлетворительная оценка родственниками внешности вызывает желание ее корректировать одинаково часто у респондентов как женского пола (40,7%), так и мужского (40,2%) ($p = 0,8$).

73,4% из числа всех респондентов считают нормой корректировать свою внешность различными способами, и это ни в коей мере не зависит от пола: 75,8% девушек и 71,1% юношей ($p = 0,08$). При этом при принятии решения о коррекции внешности как для девушек (361, 63,8%), так и для юношей (291, 61,4%) мнение друзей одинаково значимо ($p = 0,4$). Примечательно, что друзья готовы оказать поддержку 42,6% девушек и 42,2% юношей ($p = 0,9$).

На данный момент каждая пятая (19,7%) девушка для коррекции внешности использует косметику для лица, однако эти средства применяют и юноши (8,2%), хотя и достоверно реже ($p = 0,0000001$). Большие надежды на создание позитивного имиджа возлагаются на применение парфюмерных средств юношами, практически каждый второй из них (48,1%) регулярно пользуется ими, в то время как среди респондентов женского пола их использует лишь каждая третья (32,8%) ($p = 0,0000004$).

Обращает на себя внимание, что большинство подростков намерены вносить существенные коррективы в свой образ в будущем, когда смогут заработать достаточно средств, при этом число юношей, намеренных это сделать, достоверно превышает число девушек (61,2% против 56,4%, $p = 0,01$).

Примечательно, что как девушки, так и юноши (77,3 и 77,6% соотв.) в равной степени ($p = 0,1$) утверждают, что дали бы разрешение своему будущему ребенку внести коррективы в их внешний вид, если тот того пожелает.

При анализе данных, полученных в ходе анкетирования отечественных и зарубежных студентов медицинских вузов, установлено, что отечественные студенты достоверно чаще не удовлетворены своим внешним видом, чем иностранные (58,7% против 46,6%) ($p = 0,006$). При этом неудовлетворенность своей внешностью как зарубежных, так и отечествен-

Таблица. Сравнительный анализ влияния социальных факторов на стремление отечественных и зарубежных подростков к коррекции внешности

Table. Comparative analysis of the influence of social factors on the desire among Russian and international adolescents to correct their appearance

Факторы / Factors	Хе; 95% ДИ [25; 75] / Хе; 95% CI [25; 75]			p
	Основная группа / Study group (n = 1040)	Зарубежные подростки / International students (n = 240)	Отечественные подростки / Russian students (n = 260)	
Несоответствие внешности кумира / Inconsistency with the appearance of an idol	20,8%	21 (19;23)	22 (19;25)	0,3
Неудовлетворительная оценка со стороны родителей / Unsatisfactory evaluation by parents	20,3%	19 (15;22)	22 (19;24)	0,06
Неудовлетворительная оценка внешности одноклассниками и друзьями / Unsatisfactory evaluation by classmates and friends	33,8%	21 (17;23)	22 (19;24)	0,00001
Несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемой в СМИ / Inconsistency with media's standards of physical attractiveness	25,1%	18 (14;21)	21 (18;23)	0,0000001

Хе – медиана; p – степень достоверности.
 Хе – median; p – significance level.

ных подростков обусловлена несоответствием внешности кумиров (13,3% против 10,4%, $p = 0,3$).

Межгрупповой анализ интегрального показателя влияния факторов на стремление к коррекции внешнего вида подростков представлен в таблице.

Как следует из таблицы, критика со стороны родственников вызывает желание у российских студентов изменить внешний вид примерно так же часто ($X_e = 22$; 95% ДИ [25; 75] – 19; 24), как и у иностранных ($X_e = 19$; 95% ДИ [25; 75] – 15; 22). В свою очередь, неудовлетворительная оценка со стороны одноклассников и друзей достоверно чаще является причиной недовольства своим образом тела у отечественных подростков ($X_e = 22$; 95% ДИ [25; 75] – 19; 24), чем у зарубежных ($X_e = 21$; 95% ДИ [25; 75] – 17; 23). Так же и несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемым в СМИ, меньше воздействовало на иностранных подростков ($X_e = 18$; 95% ДИ [25; 75] – 14; 21), чем на отечественных ($X_e = 21$; 95% ДИ [25; 75] – 18; 23).

Основной причиной неудовлетворенности своей внешностью как отечественные, так и зарубежные студенты считают воспалительные заболевания кожи (44,4 и 40,4%, $p = 0,3$). Примерно равное количество (12,9% зарубежных и 12,3% отечественных) студентов связывают свою неудовлетворенность внешностью с дефектами глаз или нарушениями зрения (8,7 и 8,5% соответственно), строением ушей и отклонениями в костно-мышечной системе (8,7 и 7,7% соответственно) ($p = 0,7$).

Около половины российских (50%) и зарубежных (47,9%) студентов склонны к внесению незначительных корректировок в свою внешность ($p = 0,6$). Для придания значимости внешнему виду примерно каждый третий иностранный (35,9%) и отечественный (30,8%) респондент использует парфюмерные средства ($p = 0,2$).

Не выявлено достоверных различий между рассматриваемыми группами в отношении их предпочтений в выборе средств, в частности, считают решением проблемы использование косметики для тела 13,3% зарубежных и 12,4% отечественных респондентов ($p = 0,7$), косметических средств для лица – 9,2 и 13,5% анкетированных соответственно ($p = 0,13$), использование краски для волос – 22 и 18,5% соответственно ($p = 0,3$). Предпочел бы кардинальные изменения внешности каждый второй респондент (52,1 и 50% соответственно, $p = 0,6$). При этом источником материального обеспечения коррекции предполагаемого дефекта большинство анкетированных выбрали собственный заработок (61,2% иностранных и 55,2% отечественных студентов, $p = 0,06$). В то же время 77,6% российских и 72,5% зарубежных подростков одобрили бы решение будущих детей по изменению их внешнего вида ($p = 0,2$).

В ходе исследования была выявлена достоверная прямая высокая тесноты корреляционная связь между мнением друзей и стремлением походить на кумира ($\rho = 1$; $p = 0,005$), а также между влиянием мнения родителей и оценкой внешности подростков друзьями ($\rho = 0,8$; $p = 0,0001$) и слабой тесноты достоверная прямая корреляционная связь между стремлением соответствовать внешнему виду кумира и влиянием СМИ ($\rho = 0,2$; $p = 0,03$) (рис. 2). Выявлена достоверная прямая корреляционная связь между мнением роди-

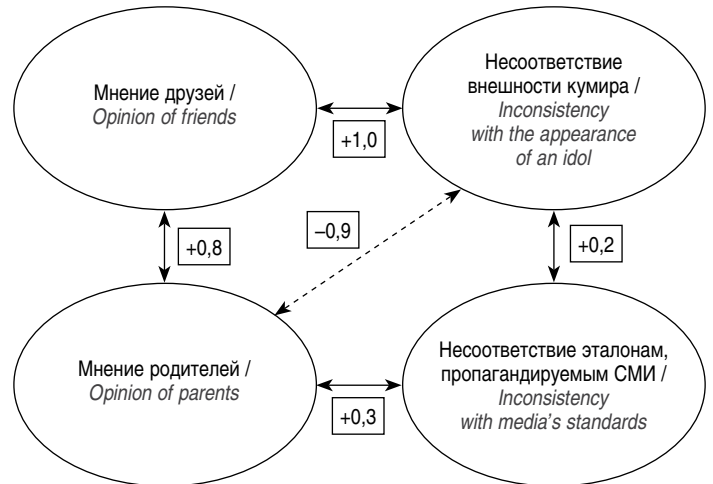


Рис. 2. Корреляционные связи между социальными факторами, провоцирующими формирование неудовлетворенности образом собственного тела у подростков.

Fig. 2. Correlations between social factors provoking adolescents' dissatisfaction with their body image.

телей и влиянием СМИ, пропагандирующих эталоны внешней привлекательности ($\rho = 0,3$; $p = 0,0001$).

В то же время между желанием быть похожим на кумира и влиянием мнения родителей отмечена достоверная высокая тесноты обратная корреляционная связь ($\rho = -0,9$; $p = 0,002$).

Как демонстрируют результаты исследования, проблема принятия своей внешности актуальна для каждого второго подростка. И это имеет свое объяснение, т.к. именно в подростковом возрасте проблема отношения к своему телу приобретает особую остроту, в основе которой лежат физиологические механизмы, связанные с гормональной перестройкой организма, приводящей к изменению форм и пропорций тела, их внешности, а также потере целостного восприятия себя [13]. Проблема усугубляется тем, что именно в этот период общение подростков со сверстниками становится их основной деятельностью, возникают романтические отношения, что приводит к возникновению феномена «сосредоточенности на себе», и не всегда подросток готов принять себя таким, каким он есть [14]. Именно в этот период он нуждается в поддержке социума, которую получает далеко не всегда. В частности, каждый третий респондент данного исследования хотел бы иметь поддержку прежде всего друзей, а каждый пятый нуждается в поддержке родителей. Именно в поддержке, а не критике и высказывании ложных комплиментов, так как зачастую аргументы, приводимые родителями, а также их комплименты подростки воспринимают как проявление жалости к ним [5, 15].

В то же время ориентиром для каждого четвертого подростка являются эталоны внешности, пропагандируемые в СМИ, а для каждого пятого – внешность кумира. Насажение красивых фотографий известных и обычных людей в социальных сетях, блоги звезд усугубляют представление о себе подростка [16]. Глядя на актеров и певцов в фильмах и клипах, он придумывает себе идеалы, не осознавая, что большинство из них в обычной жизни выглядят не так презентабельно [4, 17].

Вполне логично, что данная проблема более актуальна для девушек, что нашло подтверждение и в ходе данного исследования. Девочки-подростки являются более уязвимыми в вопросах отношения к телу, т.к. в обществе сложился некий идеал формы тела девушки, что формирует у девушек стремление соответствовать идеалу, которого сложно достичь [18–20]. Это усугубляется еще и тем, что молодые люди со свойственным им максимализмом не позволяют себе отходить от шаблонов: красота для них определена конкретными характеристиками. При этом подростки не осознают, что именно индивидуальность – это то, что делает человека интересным для окружающих [21, 22]. Для девушек также достоверно большее значение в сравнении с юношами имеет оценка их внешности сверстниками.

Эталоны внешности, насаждаемые СМИ, формируют негативное восприятие образа тела в равной мере как у девушек, так и у юношей. Причем они в одинаковой мере обусловлены их претензиями к состоянию кожи, форме носа, ушей и т.д., что получило подтверждение в ходе данного исследования.

Все это порождает стремление к коррекции внешности у 2/3 подростков, начиная с применения косметических средств для лица (преимущественно у девушек), парфюмерных средств (в большей степени у юношей) и вплоть до намерений более радикального вмешательства в будущем при возникновении материальной возможности.

В свою очередь, сравнительный анализ ситуации у отечественных и зарубежных студентов продемонстрировал большую значимость в оценке образа тела мнения друзей и одноклассников, а также несоответствия эталонам внешности, пропагандируемым СМИ, для отечественных студентов, что, вероятно, связано с менталитетом, культурными и религиозными особенностями стран, из которых прибыли на учебу зарубежные студенты, которые оказались менее подвержены действию этих социальных факторов. При этом мнение родителей в равной мере значимо для каждого пятого отечественного и зарубежного студента медицинского вуза. Не выявлено также различий в оценке причин неудовлетворенности своей внешностью, а также выборе средств коррекции, которые были сопоставимы в обеих группах.

Заключение

Исследование показало, что проблема неудовлетворенности собственной внешностью среди современной молодежи весьма актуальна. Наиболее значимыми факторами, оказывающими влияние на желание подростков изменить внешность, является неудовлетворительная оценка со стороны сверстников и несоответствие эталонам внешней привлекательности, пропагандируемым в СМИ, причем эти социальные факторы оказывают достоверно более значимое влияние на девушек. Стремление внести коррекцию в образ тела на данном этапе жизни у девушек реализуется в виде применения косметических средств для лица, в то время как юноши достоверно чаще прибегают к использованию парфюмерии. Зарубежные подростки, несмотря на неудовлетворенность собственным образом тела, достоверно реже ориентируются на эталоны внешности, пропагандируе-

мые СМИ, и соответственно меньше реагируют на мнение сверстников в сравнении с отечественными студентами.

Таким образом, не следует забывать, что стремление внести коррективы во внешний вид, рассматриваемые подростками как путь к формированию желаемой внешности и социальной адаптации, с одной стороны, может привести к положительной оценке его внешности окружающими и непосредственно самим подростком, а с другой – вызвать необратимые последствия, приводящие к развитию различных нарушений психического здоровья, вплоть до развития дисморфического расстройства, напрямую ассоциированного с риском суицида. В связи с этим необходима разработка комплексного подхода к решению данной проблемы с участием родителей, доверительные отношения и поддержка которых должны привести к снижению актуальности данной проблемы, а также формированию благоприятной среды среди сверстников, направленной на принятие ценности и уникальности телесного образа каждого человека. Необходимо изменение, а возможно, и разрушение навязываемых СМИ эталонов, что будет способствовать снижению распространенности данной проблемы среди подростков.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Рождественская НН, Волкова ОА. Образ тела как проекция отношения к собственной личности. Материалы II международной научно-практической конференции «Психология телесности: теоретические и практические исследования». Псков, 25 января 2009. Псков. 2011. / Rozhdestvenskaya NN, Volkova OA. *Obraz tela kak proektsiya otnosheniya k sobstvennoi lichnosti. Materialy II mezh-dunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Psikhologiya telesnosti: teoreticheskie i prakticheskie issledovaniya»*. Pskov, 25 yanvarya 2009. Pskov. 2011.
2. Ерохина ЕА, Филиппова ЕВ. Образ тела и отношение к своему телу у подростков: семейные и социокультурные факторы влияния (по материалам зарубежных исследований). Современная зарубежная психология. 2019;8(4):57-68. / Erokhina EA, Filippova EV. *Body image and attitude to one's body in adolescent: family and sociocultural factors (based on foreign researches)*. Journal of Modern Foreign Psychology. 2019;8(4):57-68. DOI: 10.17759/jmfp.2019080406 (In Russian).
3. Романова МА, Михайлик ЕВ. Физическое Я как объект исследования в структуре самоотношения личности в юношеском возрасте. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2015;4(104):84-86. / Romanova MA, Mikhaylik EV. *Physical self as object of research in structure of the self-attitude of the personality at youthful age*. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2015;4(104):84-86. (In Russian).
4. Сотникова АА. Роль рекламы, цифрового пространства в формировании отношения к внешнему облику в молодежной среде. Материалы Всероссийской научной конференции «Внешний облик в различных контекстах взаимодей-

- ствия» Ростов-на-Дону, 28–30 октября 2019 г. Ростов-на-Дону; 2019. / Sotnikova AA. The role of advertising, digital space in the formation of relationship to the external appearance in the youth environment. *Materialy Vserossiiskoi nauchnoi konferentsii «Vneshnii oblik v razlichnykh kontekstakh vzaimodeistviya»* Rostov-na-Donu, 28–30 oktyabrya 2019. Rostov-na-Donu. 2019. (In Russian).
5. Дроздова ИИ. Представления об оценках внешнего облика приятелями и родителями как факторы удовлетворенности и обеспокоенности им в ранней юности. Вестник Костромского государственного университета. Серия: Педагогика. Психология. Социокинетика. 2018;24(4):79-82. / Drozdova II. Ideas about the assessment of the appearance of friends and parents as factors of satisfaction and concern in their early youth. *Vestnik of Kostroma State University. Series: Pedagogy. Psychology. Sociokinetics.* 2018;24(4):79-82. (In Russian).
 6. Šmídová S, Švancara J, Andrýsková L, Šimůnek J. Adolescent body image: results of Czech ELSPAC study. *Cent Eur J Public Health.* 2018 Mar;26(1):60-64. DOI: 10.21101/cejph.a4930
 7. Skemp KM, Elwood RL, Reineke DM. Adolescent Boys are at Risk for Body Image Dissatisfaction and Muscle Dysmorphia. *Californian Journal of Health Promotion.* 2019;17(1):61-70. DOI: <https://doi.org/10.32398/cjhp.v17i1.2224>
 8. Mukhopadhyay S, Ganguly N, Mishra ShK. Body Weight Concerns among Urban Adolescent Girls: A Microlevel Study. *Journal of Anthropology.* 2014;(3):1-6. DOI: 10.1155/2014/264925
 9. Godina E, Zadorozhnaya L. Self-perception of Physical Appearance in Adolescents: Gender, Age and Ethnic Aspects. *Coll Antropol.* 2016 Jun;40(2):73-81.
 10. Белогай КН, Морозова ИС, Борисенко ЮВ, Бугрова НА. Семейные факторы самореференции образа тела у девочек и мальчиков подросткового возраста. Педагогическое образование в России. 2020;6:194-202. / Belogai KN, Morozova IS, Borisenko YuV, Bugrova NA. Family factors of self-reference of body image in adolescent boys and girls. *Pedagogical Education in Russia.* 2020;6:194-202. DOI: 10.26170/pe20-06-22 (In Russian).
 11. Fardouly J, Diedrichs PC, Vartanian LR, Halliwell E. Social comparisons on social media: the impact of Facebook on young women's body image concerns and mood. *Body Image.* 2015 Mar;13:38-45. DOI: 10.1016/j.bodyim.2014.12.002
 12. Юрчик РЮ, Назарова ОМ. Дистморфобия как один из главных социальных страхов детей подросткового возраста. Аллея науки. 2018;1(17):371-374. / Yurchik RYu, Nazarova OM. Dismorfobiya kak odin iz glavnykh sotsial'nykh strakhov detei podrostkovogo vozrasta. *Alley Science.* 2018;1(17):371-374. (In Russian).
 13. Филина НЮ, Болотова НВ, Чередникова КА, Дронова ЕГ, Логачёва ОА, Гончарова ОВ. Качество жизни мальчиков-подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата до и после различных вариантов лечения. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(4):68-73. / Filina NYu, Bolotova NV, Cherednikova KA, Dronova EG, Logacheva OA, Goncharova OV. Quality of life of boys with constitutional delay of growth and puberty before and after different treatments. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2021;16(4):68-73. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-68-73 (In Russian).
 14. Волянец ГВ, Хавкин АИ. Проблема адаптации и способность детей школьного возраста к общению в процессе обучения. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):122-126. / Volynets GV, Khavkin AI. Problem of adaptation and communication skills of schoolchildren. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2021;16(6):122-126. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-122-126 (In Russian).
 15. Зиновьева ЕВ, Кейсевич ТВ, Никонова АН. Связь родительских посланий о теле с концепцией телесного Я девушек подросткового возраста. Актуальные проблемы психологического знания. 2015;1(34):131-141. / Zinov'yeva EV, Keisevich TV, Nikonova AN. Connection between parental messages about body with the teenage girls' concept of corporeal self. *Aktual'nye problemy psikhologicheskogo znaniya.* 2015;1(34):131-141. (In Russian).
 16. Polyakova VA, Gorgadze LN. The problems of teenagers. *Материалы международной научно-практической конференции «Информационно-коммуникативная культура: наука и образование».* Ростов-на-Дону, 11–30 мая 2016. Ростов-на-Дону. 2016. / Polyakova VA, Gorgadze LN. The problems of teenagers. *Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Informatsionno-kommunikativnaya kul'tura: nauka i obrazovanie».* Rostov-na-Donu, 11–30 maya 2016. Rostov-na-Donu. 2016.
 17. Bagnyukova EB, Porkashyan M. Problems of modern teenagers. *Международный школьный научный вестник.* 2018;(6):228-233. / Bagnyukova EB, Porkashyan M. Problems of modern teenagers. *Mezhdunarodnyi shkol'nyi nauchnyi vestnik.* 2018;(6):228-233.
 18. Глухих СИ. Подростковые комплексы, связанные с внешностью: профилактика и коррекция. Социальная педагогика. 2011;4:60-66. / Gluhikh SI. Adolescence complexes associated with the appearance: prevention and correction. *Sotsial'naya pedagogika.* 2011;4:60-66. (In Russian).
 19. Murray SB, Griffiths S, Mitchison D, Mond JM. The Transition From Thinness-Oriented to Muscularity-Oriented Disordered Eating in Adolescent Males: A Clinical Observation. *J Adolesc Health.* 2017 Mar;60(3):353-355. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.10.014
 20. Himanshu, Kaur A, Kaur A, Singla G. Rising dysmorphia among adolescents: A cause for concern. *J Family Med Prim Care.* 2020 Feb 28;9(2):567-570. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_738_19
 21. Maisel A, Waldman A, Furlan K, Weil A, Sacotte K, Lazaroff JM, et al. Self-reported Patient Motivations for Seeking Cosmetic Procedures. *JAMA Dermatol.* 2018 Oct 1;154(10):1167-1174. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.2357
 22. Zinchenko EV. Self-assessment of the appearance and assessment of the appearance of other people among Russian students with different economic status. "Culture and education: social transformations and multicultural communication" middle-term conference. Moscow, July 24–26th 2019. Moscow. 2019.
-
- Информация о соавторах:**
 Сухарева Ирина Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
 E-mail: sukhareva_irina@mail.ru
 Ефремова Наталья Владимировна, студент Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
 E-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
 Гирич Татьяна Евгеньевна, студент Медицинской академии им. С.И.Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И.Вернадского
 E-mail: tatiengirich1213@gmail.com
-
- Information about co-authors:**
 Irina A. Sukhareva, MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Healthcare Organization, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University
 E-mail: sukhareva_irina@mail.ru
 Natalia V. Efremova, Student, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University
 E-mail: natasha_horunzhaya@mail.ru
 Tatiana E. Girich, Student, S.I.Georgievsky Medical Academy, V.I.Vernadsky Crimean Federal University
 E-mail: tatiengirich1213@gmail.com

Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия

А.И.Хавкин¹⁻³, В.П.Новикова⁴, А.Ю.Вашура⁵, Т.А.Ковтун^{5,6}

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

²Научно-исследовательский клинический институт детства Минздрава Московской области, Москва, Российская Федерация;

³Белгородский государственный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация;

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

⁵Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва, Москва, Российская Федерация;

⁶АО «ПРОГРЕСС», Москва, Российская Федерация

Открытие оси «кишечная микробиота – кость» послужило основой создания стратегий, направленных на сохранение минеральной плотности костей. Пробиотики и пребиотические комплексы в сочетании с минеральным матриксом кости постепенно становятся новым методом лечения остеопороза. Целью обзора литературы явилось рассмотрение роли микробиоты кишечника в остеокластогенезе и процессах заживления костей, механизмов влияния и возможных путей воздействия на микробиоту для улучшения костного метаболизма.

Ключевые слова: ось «кишечная микробиота – кость», остеогенез, остеопороз, микробиота, нутритивная поддержка, детское питание, инулин

Для цитирования: Хавкин А.И., Новикова В.П., Вашура А.Ю., Ковтун Т.А. Ось микробиота–кость: современные представления о механизмах взаимодействия. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 66–74. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-66-74

Gut-bone axis: current concepts of interactions

A.I.Khavkin¹⁻³, V.P.Novikova⁴, A.Yu.Vashura⁵, T.A.Kovtun^{5,6}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

²Scientific Research Clinical Institute of Childhood Ministry of Health of the Moscow region, Moscow, Russian Federation;

³Belgorod State Research University, Belgorod, Russian Federation;

⁴Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

⁵Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation;

⁶JSC PROGRESS, Moscow, Russian Federation

The discovery of the gut-bone axis promoted the development of treatment strategies aimed to preserve bone mineral density. Probiotics and probiotic complexes in combination with bone mineral matrix are gradually becoming a new treatment method for osteoporosis. This literature review aims to explore the role of gut microbiota in osteoclastogenesis, bone healing, mechanisms of its effects, and possible ways to modify the microbiota in order to improve bone metabolism.

Key words: gut microbiota-bone axis, osteogenesis, osteoporosis, microbiota, nutritional support, baby formula, inulin

For citation: Khavkin A.I., Novikova V.P., Vashura A.Yu., Kovtun T.A. Gut-bone axis: current concepts of interactions. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(5): 66–74. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-66-74

Для корреспонденции:

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Министерства здравоохранения Московской области; главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней медицинского института Белгородского государственного исследовательского университета

Адрес: 115093, Москва, ул. Большая Серпуховская, 62

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

Статья поступила 21.10.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Academician Veltishchev Research and Clinical Institute of Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod National Research University

Address: 62 Bolshaya Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

E-mail: gastropedclin@gmail.com

ORCID: 0000-0001-7308-7280

The article was received 21.10.2022, accepted for publication 28.10.2022

Костная ткань является специализированной разновидностью плотной соединительной ткани, которая состоит из клеток и межклеточного вещества [1]. Клеточный состав костной ткани представлен остеобластами, основной функцией которых является создание остеоида (органического матрикса кости), остеокластами – специализированными макрофагами, происходящими из стволовой кровяной клетки и выполняющими функцию резорбции кости, остеоцитами, поддерживающими нормальное состояние костного матрикса и баланс кальция и фосфора в организме, и эндостальными клетками – пролиферирующими клетками костного мозга [2–5]. За счет деятельности остеокластов и остеобластов костная ткань постоянно находится в состоянии обновления (динамическое равновесие моделирования и ремоделирования ткани). Цикл ремоделирования включает инициацию, резорбцию, обращение и формирование кости [6]. У человека ежегодно обновляется от 2–4 до 10% костной массы, а за 10–20 лет обновляется практически весь скелет [7]. Остеобласты и остеокласты также координируют состояние минерализованного матрикса кости, который является резервуаром ионов и факторов роста, высвобождающихся в процессе метаболизма [1]. Костный метаболизм регулируется гормонами: паратгормоном, кальцитонином (гормоном рецептора витамина D), половыми гормонами, глюкокортикоидами, соматотропным гормоном, инсулином и большим количеством цитокинов и других паракринных факторов, секретируемых клетками костной ткани. Активаторами резорбции являются интерлейкины ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, факторы некроза опухоли- α и - β , а также макрофагальный колониестимулирующий фактор. И наоборот – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста- β понижают костную резорбцию [1]. Остеокластогенез опосредован остеобластами, экспрессирующими лиганд рецептора-активатора ядерного фактора κ -B (RANK-L) [8]. RANK, функциональный рецептор-активатор ядерного фактора κ -B, является известным индуктором остеокластов. RANK-L и костимулирующие сигналы управляют остеокластогенезом в присутствии макрофагальноколониестимулирующего фактора (M-CSF) [9]. Обнаружено также, что остеопротегерин является конкурентным антагонистом RANK и связывается с RANK-L, идентифицируя его как ингибитор остеокластогенеза [10].

Дисбаланс между остеобластами и остеокластами при повышении активности последних приводит к формированию низкой минеральной плотности костей и их плохому заживлению при травмах [11]. Снижение T-балла минеральной плотности костной ткани при денситометрии на 2,5 или более стандартных отклонений (SD) в сравнении со средней плотностью здоровых людей соответствующего возраста и этнической принадлежности по определению Всемирной организации здравоохранения называется остеопорозом. Остеопения, которая также характеризуется снижением костной массы, но в меньшей степени, определяется при T-показателе, более значимом, чем 1,0, но менее чем на 2,5 SD ниже определенного среднего значения [12].

Другими показателями состояния костной ткани являются биохимические маркеры, наиболее значимыми из которых являются продукты деградации коллагена I типа – C-тело

пептиды (S-CTX, CrossLapsTM), β -CrossLapsTM и α -CrossLapsTM, а также остеокальцин [13]. В силу анатомофизиологических особенностей костного метаболизма у детей остеопороз у них бывает редко, однако при этом нарушения костного метаболизма типичны для сопутствующих соматических заболеваний, особенно желудочно-кишечного тракта [14–20]. Недавние исследования позволили открыть механизм влияния кишечной микробиоты, всегда измененной при гастроэнтерологических заболеваниях, на метаболизм костной ткани [16, 21–25]. Была сформирована концепция оси «кишечная микробиота – кость» [23, 26]. В то время как ось кишечник–мозг в настоящее время является признанным компонентом многих болезненных процессов, ось мозг–кишечник–кость только начинает изучаться, предлагая потенциально новые цели и методы лечения дисбаланса клеток костной ткани, которые могут привести к изменениям остеокластогенеза и заживления костей, остеопорозу и остеопении [26, 27].

Цель данного обзора – рассмотреть роль микробиоты кишечника человека в остеокластогенезе и процессе заживления костей, механизм влияния и возможные пути воздействия на микробиоту для улучшения костного метаболизма.

Материалы и методы. Используя ключевые слова: кишечная микробиота, костный метаболизм, остеопороз, пробиотики, пребиотики, диета, был проведен поиск работ, опубликованных с 2010 по 2021 г. в базах данных Pubmed, World Wide Science и e-library.

Результаты. Человеческое тело колонизировано богатыми и разнообразными микробными сообществами, состоящими из бактерий, вирусов, грибов и простейших, составляющих микробиом [27]. Самое представительное микробное сообщество проживает в кишечнике. Эти микробы начинают взаимодействовать с организмом плода начиная с самых ранних этапов внутриутробного развития, когда он подвергается воздействию материнского микробиома [28]. После рождения кишечник быстро колонизируется микробиотой, и микробиом формируется в течение первых нескольких лет жизни [27, 28]. Хотя состав микробиоты кишечника человека обычно остается относительно стабильным во взрослом возрасте, он может подвергаться изменениям под воздействием различных факторов, включая генетические особенности, нутритивные, возрастные, климато-географические, иммунные и использование некоторых лекарственных средств [27–34]. Подсчитано, что в кишечнике чело века существует >1500 различных видов микробов [35]. Комбинация уникальных геномов, соответствующих каждому из этих видов, составляет метагеном кишечника, который, по оценкам, содержит в 450 раз больше генов, чем геном человека [36]. Предыдущие исследования показали, что микробиом кишечника участвует в регуляции широкого спектра биологических процессов, включая функции кишечника, выработку и поглощение питательных веществ, рост хозяина, энергетическое регулирование метаболизма, иммунный ответ, влияние на мозговые функции и воспалительные процессы [37–42].

Кроме того, было обнаружено, что количественные и качественные изменения в составе кишечной микробиоты (дисбиоз кишечника) связаны с патогенезом значительного

числа заболеваний, таких как ожирение, диабет 1-го и 2-го типов, функциональные и воспалительные заболевания кишечника, бронхиальная астма, колоректальный рак, болезнь Паркинсона, ревматоидный артрит и др. [43, 44]. Данные, полученные за последнее десятилетие, указывают на влияние микробиома на регуляцию костной массы, развитие заболеваний костей (таких как остеопороз) и воспалительных заболеваний суставов, характеризующихся потерей костной массы [45]. Большинство исследований проведено на безмикробных (GF) мышах [46–48], либо у традиционно выращенных мышей при манипуляции с кишечной микробиотой [49–60]. Так, в исследовании Sjogren et al. сравнивали мышей GF с обычно выращенными мышами или мышами GF, колонизированными нормальной микробиотой при отлучении от груди (в возрасте 3 нед.). Было обнаружено, что присутствие микробиоты приводит к снижению трабекулярной и кортикальной костной массы. Более низкая костная масса у традиционно выращенных мышей была связана с увеличением числа остеокластов как *in vivo*, так и *in vitro*, что предполагает более активную резорбцию кости [46]. В то же время Schwarzer et al. предположили, что микробиота кишечника оказывает анаболическое действие на кости. Сравнивая мышей GF с обычно выращенными мышами, они продемонстрировали увеличение длины бедренной кости, а также костной массы у обычных мышей [49]. Несмотря на различия в результатах, связанных с разными методическими подходами и использовании разных по генетике моделей, все исследователи демонстрируют различия в состоянии костной ткани при различном состоянии микробиоты [45]. Подавление кишечной микробиоты антибиотиками у мышинных моделей варьировало по эффекту на ремоделирование костей, развитие и рост костей, а также механическую прочность кости в зависимости от возраста лечения,

пола и конкретного режима антибиотиков и продолжительности их приема [49–53].

Многочисленные исследования с моделями гормонального дефицита, вызванного либо хирургической овариэктомией (Ovx), либо ингибированием половых гормонов, моделями остеопороза, индуцированного сахарным диабетом 1-го типа, моделями модификации микробиоты вследствие голодания на фоне пробиотического лечения разными штаммами *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus paracasei* DSM13434, *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus rhamnosus* GG (LGG), *Lactobacillus plantarum* либо смесью штаммов, в т.ч. VSL #3, свидетельствуют о том, что наблюдаемый эффект пробиотического лечения может зависеть от отдельных видов, содержащихся в пробиотике, схемы и продолжительности лечения, исследуемого костного компартмента, а также используемой модели остеопороза [54–60].

Проведенные экспериментальные исследования позволили предположить несколько механизмов, объясняющих, как микробиом кишечника может влиять на кость на расстоянии. Потенциальная модель остеопороза, связанного с кишечной микробиотой, представлена на рис. 1 [23].

К настоящему времени рассматриваются следующие механизмы воздействия микробиоты на здоровье костной ткани:

- повышение растворимости неорганических солей для улучшения их всасывания через стенку кишечника [61]. Наличие неорганических солей, таких как фосфат, имеет решающее значение для осаждения костных минералов остеобластами и гомеостаза костной ткани [62]. Этот эффект может быть частично обусловлен превращением минеральной комплексной фитиновой кислоты в неорганический фосфат и производное миоинозитолфосфата за счет действия микробной фитазы [63, 64];

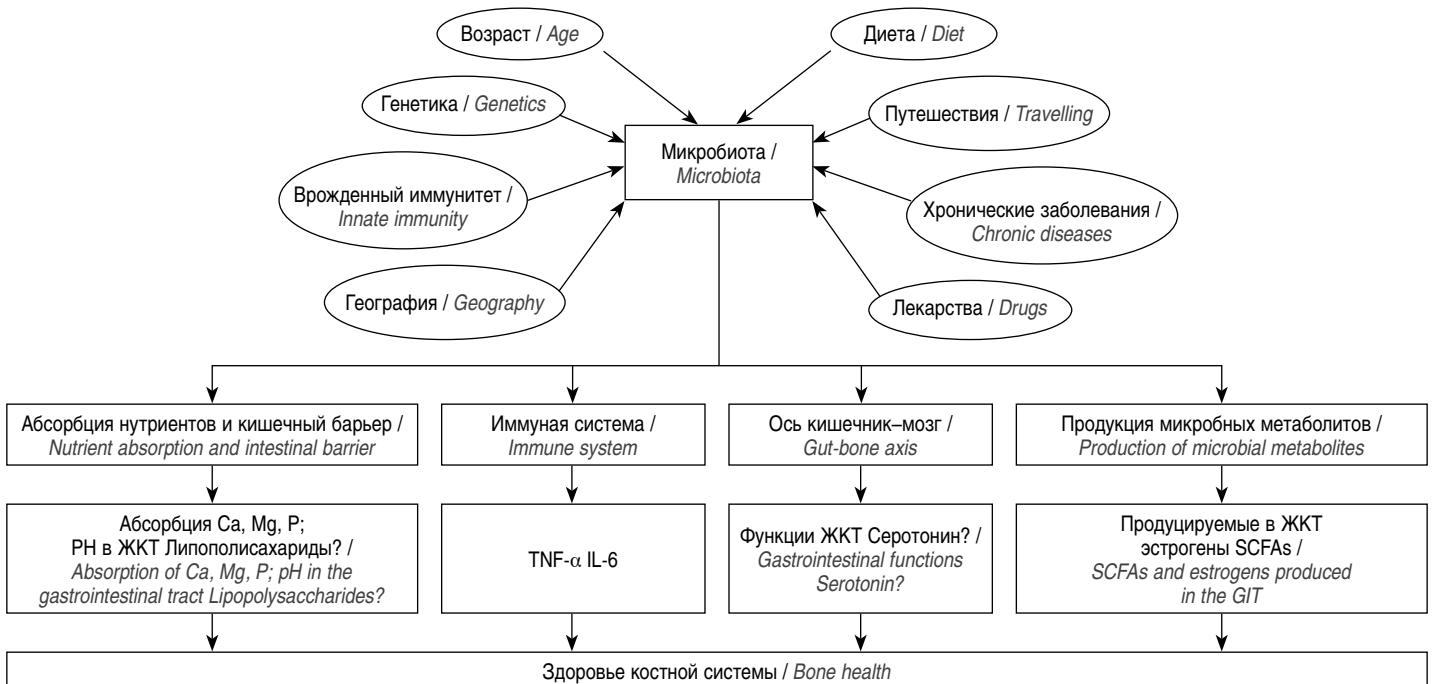


Рис. 1. Потенциальная модель остеопороза, связанного с кишечной микробиотой [23].

Fig. 1. Potential model of osteoporosis associated with intestinal microbiota [23].

- **пролиферация энтероцитов и колоноцитов, что улучшает абсорбцию нутриентов и минералов в кишечнике.** Кроме того, было задокументировано, что повышенный метаболизм колоноцитов способствует развитию облигатных анаэробов, которые, как известно, метаболизируют клетчатку, тем самым увеличивая продукцию короткоцепочечных жирных кислот (SCFA), что имеет решающее значение для костного гомеостаза [65];

- **восстановление и поддержание эпителиального барьера кишечника.** Барьерная функция кишечника является неотъемлемым компонентом в реализации защиты внутренней среды организма [66]. Полноценный эпителиальный барьер кишечника предотвращает гиперпроницаемость, которая связана с поврежденными белками плотных соединений [67, 68], что, в свою очередь, приводит к повышению уровней воспалительных цитокинов, обусловленному системным воспалением, гиперактивацией остеокластов и деградацией костей [69];

- **поддержка остеоиммунитета через метаболиты микробиоты.** SCFA, продуцируемые кишечной микробиотой, оказывают противовоспалительное действие, ингибируя активацию RANKL-активированных В-клеток, уменьшая воспаление низкой интенсивности и аутоиммунное воспаление [70]. Кроме того, SCFA, в частности пропионат и бутират, перепрограммируют остеокласты путем снижения регуляции TRAF6 и NFATc1 для ингибирования остеокластогенеза и резорбции кости, эффективно увеличивая плотность костной ткани без непосредственного изменения остеобластов [71];

- **снижение окислительного стресса [72].** Документально подтверждено, что окислительный стресс вызывает чрезмерный апоптоз остеоцитов, который порождает дисбаланс в пользу остеокластогенеза, что приводит к увеличению ремоделирования, оборота и потери костной массы [73]. Отдельные пробиотические штаммы могут нивелировать окислительный стресс, производя несколько антиоксидантных молекул (например, глутатион, фолат и экзополисахарид) [74, 75];

- **модуляция иммунного ответа на микробиоту [76].** При дисбиозе иммунная система реагирует увеличением циркулирующих остеокластогенных цитокинов за счет действия Т-клеток. Этот дегративный процесс отсутствует при зубиозе [77];

- **стимуляция генетических изменений в эпителиальных клетках кишечника [69].** Механизм этих влияний до конца не изучен, но недавно было показано, что виды *Bifidobacterium lactis* потенцируют процессы регуляции активности циклооксигеназы-1 (Cox-1) и снижают экспрессию гена Cox-2 в модели клеточной культуры Caco-2. Считается, что этот результат приводит к уменьшению повреждения тканей и воспаления [70];

- **повышение антимутагенной активности [78].** Некоторые виды молочнокислых бактерий могут связывать мощные мутагены, такие как пирролизаты и гетероциклические амины, в кишечнике для снижения мутагенной активности этих соединений. Уменьшение повреждения ДНК уменьшает воспаление, защищает стенку кишечника, увеличивает всасывание минералов и подавляет остеопороз [79–81];

- **увеличение экспрессии кальций-связывающих белков в стенке кишечника.** Увеличение экспрессии гена *calbindinD9k* в стенке кишечника может увеличить способность погло-

щать кальций, эффективно подавлять деградацию кости и способствовать отложению костной ткани путем подавления действия паратиреоидного гормона [82, 83]. Кроме того, усиленная абсорбция кальция и ингибирование активности паратиреоидного гормона и выработки инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) могут также модифицировать развитие остеокластов и остеобластов [84, 85];

- **модуляция факторов роста и гормонов (ИФР-1).** Микробиота кишечника секретирует множество молекул [86]. Так, она способствует производству ИФР-1 через SCFA-опосредованный путь [87]. Известно, что ИФР-1 стимулирует дифференцировку остеобластов, остеокластов и хондроцитов. Микробиота кишечника может также усиливать деградацию костей посредством кортизол-опосредованного взаимодействия [86, 88]. Однако доказательства носят косвенный характер, а точный механизм неясен. Микробиота кишечника также модулирует выработку серотонина в кишечнике, молекулы, которого взаимодействует с костными клетками и действуют как регулятор костной массы [89].

С другой стороны, изучение клинических исследований, в которых оценивалось количество и разнообразие бактериальных популяций в кишечнике пациентов с остеопорозом, показало, что у взрослых с остеопорозом уменьшается разнообразие организмов, с увеличением таких видов, как *Fusobacterium*, *Dialister*, *Faecalibacterium* и *Tolomonas*, и уменьшением *Bacteroides* и *Roseburia* spp. [90–92]. Эти данные подтверждают существование двунаправленной оси кишечник–кость (рис. 2) [12], формирующей новые страте-

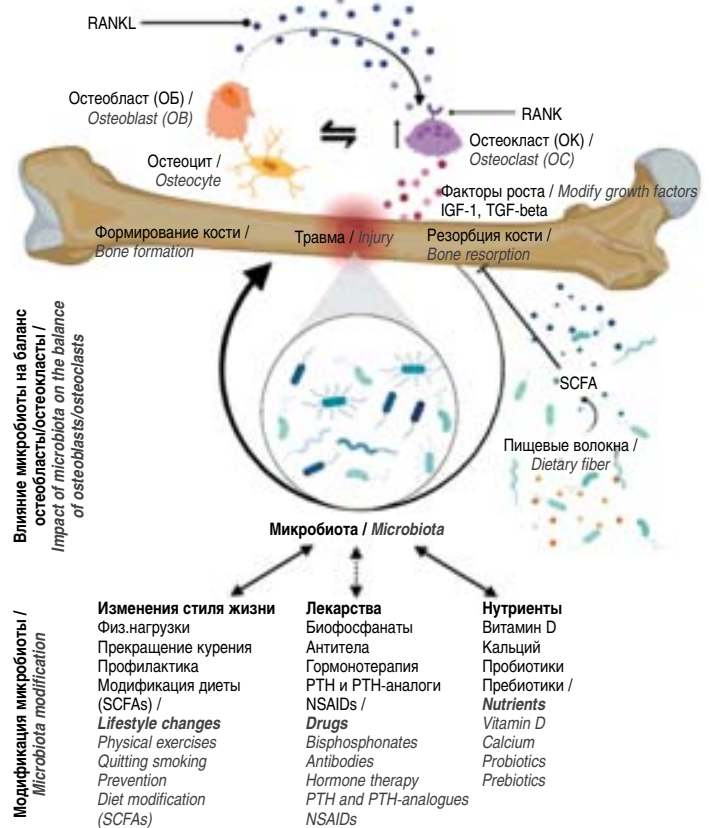


Рис. 2. Ось кишечник–кость. [12].

Fig. 2. Gut-bone axis. [12].

гии коррекции нарушений минеральной плотности костей и остеопороза путем модификации диеты, назначения пребиотиков и пробиотиков [93].

Модификация диеты и назначение нутрицевтиков легко доступны и являются относительно недорогой рекомендацией, которую клиницисты должны рассматривать в качестве мер первой линии в клиническом лечении остеопении и остеопороза. Было показано, что повышенное потребление кальция, дополненного витамином D, снижает скорость потери минералов в костной ткани без вреда для кишечной микробиоты [94]. Дополнительный элементарный кальций (обычно от 500 до 1000 мг/день) следует принимать в разделенных дозах во время еды пациентами с недостаточным потреблением кальция с пищей, повышая их общее потребление кальция примерно до 1200 мг/день [95]. Общее потребление кальция (диета плюс добавки) не должно регулярно превышать 2000 мг/сутки из-за возможности побочных эффектов, включая нефролитиаз, сердечно-сосудистые заболевания, диспепсию, дисрегуляцию железа и гормонов щитовидной железы и запоры [96]. Тем не менее добавки кальция сами по себе не могут значительно снизить риск переломов [97]. Существуют споры относительно дозировки витамина D. Однако известно, что витамин D₃ (холекальциферол) способствует усвоению кальция в тонкой кишке [98], поэтому обеспечение адекватных уровней необходимо [99]. В диету важно включать достаточное количество пищевых волокон, поскольку их микробная ферментация продуцирует SCFAs, которые являются регуляторами метаболизма остецитов и костной массы. Было обнаружено, что пребиотики и пробиотики помогают при различных хронических воспалительных заболеваниях, и появляется все больше доказательств того, что они также улучшают метаболизм кальция и здоровье костей [100].

Пребиотические добавки. Доказательства пользы пробиотиков для здоровья костей начинают подкрепляться строгими научными клиническими исследованиями [101, 102]. Прием добавок с *Bacillus subtilis*, лактобациллами и введение мультиштаммовых пробиотиков показали благотворное влияние не только на микробиоту кишечника человека, но и на маркеры костного метаболизма, кратковременную профилактику потери костной массы поясничного отдела позвоночника [103–106]. В то же время существуют противоречивые результаты относительно того, могут ли пробиотики предотвратить потерю минеральной плотности костной ткани в долгосрочной перспективе [105]. Показано также, что взаимодействие между пребиотиками на основе лактозы и пробиотиками уменьшает остеопороз через множественные механизмы [101, 107, 108]. В одном из исследований у подростков пребиотическое вмешательство привело к большему накоплению костной массы [109], но эта связь с изменениями в микробиоме кишечника не была изучена. В исследовании Lambert et al. обнаружено, что пероральные пробиотики в сочетании с экстрактом красного клевера (содержащим изофлавоновый агликон) значительно уменьшают потерю костной массы, вызванную дефицитом эстрогена, уменьшают степень остеопороза, способствуют выработке полезного метаболита эстрогена и стимулируют выработку эстрогена. Добавление комплекса пробиотиков + экстракта

красного клевера вместе с кальцием, магнием и кальцитонином более эффективно, чем добавление только этого комплекса [110].

Пребиотические добавки. Показано влияние пребиотиков на процессы в пищеварительном тракте как через механизм коррекции композиции микробиоты, так и благодаря прямому воздействию на иммунную и эндокринную системы [28]. Основная группа пребиотиков относится к углеводам, а наиболее известные из них – фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды. Пребиотики также включают полиолы, фенольные соединения, ненасыщенные жирные кислоты – конъюгированную линолевую кислоту и SCFAs. Клетчатка считается хорошим источником пребиотиков, но только некоторые из ее соединений соответствуют критериям пребиотика. Термин для углеводов, которые являются основным источником энергии для кишечной микробиоты, – это доступные микробиоте углеводы (MACs) [43]. В этом контексте, с целью нутритивного влияния, в том числе и на костный метаболизм, особенно у детей, большой интерес представляют продукты детского питания, обогащенные пребиотиками, которые входят в состав функционального питания из-за его положительного воздействия на желудочно-кишечный тракт. В качестве примера можно привести продукты детского питания – детские быстрорастворимые, обогащенные пребиотиками, витаминами и минеральными веществами каши «ФрутоНяня», выпускаемые для питания детей раннего возраста. В ассортименте присутствуют безмолочные гипоаллергенные быстрорастворимые обогащенные каши «ФрутоНяня», рисовая и гречневая, низкая иммуногенность которых доказана клинически [111].

Таким образом, открытие оси «кишечная микробиота – кость» предлагает новые перспективы сохранения минеральной плотности костей. Пробиотики и пребиотические комплексы в сочетании с минеральным матриком кости могут стать потенциальным новым методом лечения остеопороза.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

1. Шупина МИ, Нечаева ГИ, Шупин ДВ, Надей ЕВ, Семенкин АА. Метаболизм костной ткани и остеопороз. Лечащий врач. 2015. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436324> / Shupina MI, Nechaeva GI, Shupin DV, Nadei EV, Semenkin AA. Metabolizm kostnoi tkani i osteoporoz. Lechaschi vrach. 2015. Available at: <https://www.lvrach.ru/2015/10/15436324> (In Russian).
2. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:629–48. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308
3. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? Am J Pathol. 2007 Feb;170(2):427–35. DOI: 10.2353/ajpath.2007.060834

4. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone*. 2008 Apr;42(4):606-15. DOI: 10.1016/j.bone.2007.12.224
5. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, Dagnaes-Hansen F, Plesner TL, Hauge EM, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol*. 2009 Jan;174(1):239-47. DOI: 10.2353/ajpath.2009.080627
6. Kohli N, Ho S, Brown SJ, Sawadkar P, Sharma V, Snow M, et al. Bone remodelling *in vitro*: Where are we headed? – A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials *in vitro*. *Bone*. 2018 May;110:38-46. DOI: 10.1016/j.bone.2018.01.015
7. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol*. 2009 Dec;5(12):667-76. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.217
8. Park-Min KH. Mechanisms involved in normal and pathological osteoclastogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2018 Jul;75(14):2519-2528. DOI: 10.1007/s00018-018-2817-9
9. Yasuda H. Discovery of the RANKL/RANK/OPG system. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):2-11. DOI: 10.1007/s00774-020-01175-1
10. Zaiss MM, Jones RM, Schett G, Pacifici R. The gut-bone axis: how bacterial metabolites bridge the distance. *J Clin Invest*. 2019 Jul 15;129(8):3018-3028. DOI: 10.1172/JCI128521
11. Li WF, Hou SX, Yu B, Jin D, Férec C, Chen JM. Genetics of osteoporosis: perspectives for personalized medicine. *Per Med*. 2010 Nov;7(6):655-668. DOI: 10.2217/pme.10.55
12. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 31;22(17):9452. DOI: 10.3390/ijms22179452
13. Кузьмина ДА, Воронцов ПВ. Биохимические методы оценки костного метаболизма. маркеры и их клиническое значение. Медицина: теория и практика. 2018;3(S):99-106. / Kusmina DA, Vorontsov PV. Biochemical methods of assessment of bone metabolism. Markers and their clinical value. *Medicine: theory and practice*. 2018;3(S):99-106. (In Russian).
14. Нестеренко ЗВ, Бойцова ЕВ, Маталыгина ОА, Трухманов МС, Шабалов АМ, Шестакова МД, и др. Анатомо-физиологические особенности, методы обследования, семиотика и синдромы поражения костно-мышечной системы у детей. Учебно-методические рекомендации для студентов 3-го курса педиатрического факультета. Сер. Библиотека педиатрического университета. 2019. / Nesterenko ZV, Boitsova EV, Matalygina OA, Trukhmanov MS, Shabalov AM, Shestakova MD, et al. *Anatomo-fiziologicheskie osobennosti, metody obsledovaniya, semiotika i sindromy porazheniya kostno-myshechnoi sistemy u detei. Uchebno-metodicheskie rekomendatsii dlya studentov 3-go kursa peditricheskogo fakul'teta. Ser. Biblioteka peditricheskogo universiteta*. 2019. (In Russian).
15. Тимофеева СП, Булатова ЕМ, Шабалов АМ, Барашева ОВ. Оценка минеральной костной прочности у детей Санкт-Петербурга с помощью ультразвуковой остеоденситометрии. В сборнике: Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний. X Российский форум с международным участием. Материалы конференции. 2016. / Timofeeva SP, Bulatova EM, Shabalov AM, Barasheva OV. *Otsenka mineral'noi kostnoi prochnosti u detei Sankt-Peterburga s pomoshch'yu ul'trazvukovoi osteodensitometrii. V sbornike: Zdorov'e detei: profilaktika i terapiya sotsial'no-znachimyykh zabolevaniy. X Rossiiskii Forum s mezhdunarodnym uchastiem. Materialy Konferentsii*. 2016. (In Russian).
16. Костик ММ, Мнускина ММ, Макарова ИН, Кузьмина ДА, Щеплягина ЛА, Ларионова ВИ. Костная масса и костный метаболизм у детей с ювенильным идиопатическим артритом. Остеопороз и остеопатии. 2011;14(3):19-23. / Kostik MM, Mnutkina MM, Makarova IN, Kuz'mina DA, Shcheplyagina LA, Larionova VI. *Kostnaya massa i kostnyi metabolizm u detei s yuvenil'nyim idiopaticeskim artritom. Osteoporosis and Bone Diseases*. 2011;14(3):19-23. (In Russian).
17. Kostik MM, Kuzmina DA, Novikova VP, Larionova VI, Scheplyagina LA. Caries in adolescents in relation to their skeletal status. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015 Mar;28(3-4):399-405. DOI: 10.1515/jpem-2014-0165
18. Габрусская ТВ, Ревнова МО, Кузьмина ДА, Костик ММ. Оценка состояния костной минерализации и костного метаболизма у детей с воспалительными заболеваниями кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;7:71-81. / Gabrussskaya TV, Revnova MO, Kuzmina DA, Kostik MM. *Assessment of bone mineralization and bone metabolism in children with inflammatory bowel disease. Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;7:71-81. (In Russian).
19. Фомичева ТА, Балашов АЛ. Дисплазия соединительной ткани. *University Therapeutic Journal*. 2020; 2(3):30-41. / Fomicheva TA, Balashov AL. *Connective tissue disorders. University Therapeutic Journal*. 2020; 2(3):30-41. (In Russian).
20. Новикова ВП, Кузьмина ДА, Гузеева ОД. Хронический гастрит и патология костной ткани у детей. Врач-аспирант. 2011;47(4.1):248-254. / Novikova VP, Kuzmina DA. *Chronic gastritis and pathology of bone tissue in children. Postgraduate Doctor*. 2011;47(4.1):248-254. (In Russian).
21. Барышникова НВ, Гурова ММ, Иванова ИИ, Кузьмина ДА, Мельникова ИЮ, Новикова ВП, и др. Микробиота желудочно-кишечного тракта при хроническом гастрите. Санкт-Петербург. 2014. / Baryshnikova NV, Gurova MM, Ivanova II, Kuz'mina DA, Mel'nikova IYu, Novikova VP, et al. *Mikrobiota zheludochno-kishechnogo trakta pri khronicheskom gastrite. Sankt-Peterburg*. 2014. (In Russian).
22. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):443-479. DOI: 10.1007/s00223-017-0339-3
23. Chen YC, Greenbaum J, Shen H, Deng HW. Association Between Gut Microbiota and Bone Health: Potential Mechanisms and Prospective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3635-3646. DOI: 10.1210/jc.2017-00513
24. Maeda K, Kobayashi Y, Koide M, Uehara S, Okamoto M, Ishihara A, et al. The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 6;20(22):5525. DOI: 10.3390/ijms20225525
25. Ding K, Hua F, Ding W. Gut Microbiome and Osteoporosis. *Aging Dis*. 2020 Mar 9;11(2):438-447. DOI: 10.14336/AD.2019.0523
26. Zhang YW, Li YJ, Lu PP, Dai GC, Chen XX, Rui YF. The modulatory effect and implication of gut microbiota on osteoporosis: from the perspective of "brain-gut-bone" axis. *Food Funct*. 2021 Jul 7;12(13):5703-5718. DOI: 10.1039/d0fo03468a
27. Шаповалова НС, Новикова ВП. Ось кишечник–мозг и ее роль в развитии функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33-50. / Shapovalova NS, Novikova VP. *The role of the gut-brain axis in functional gastrointestinal disorders. Children's medicine of the North-West*. 2021;9(4):33-50. (In Russian).
28. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. *Медпрактика*. 2020. / Bel'mer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, i dr. *Kishechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya. Medpraktika*. 2020. (In Russian).
29. Blekhan R, Goodrich JK, Huang K, Sun Q, Bukowski R, Bell JT, Spector TD, Keinan A, Ley RE, Gevers D, Clark AG. Host genetic variation impacts microbiome composition across human body sites. *Genome Biol*. 2015 Sep 15;16(1):191. DOI: 10.1186/s13059-015-0759-1
30. Graf D, Di Cagno R, Fák F, Flint HJ, Nyman M, Saarela M, et al. Contribution of diet to the composition of the human gut microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2015 Feb 4;26:26164. DOI: 10.3402/mehd.v26.26164
31. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012 May 9;486(7402):222-7. DOI: 10.1038/nature11053
32. Fiebigler U, Bereswill S, Heimesaat MM. Dissecting the Interplay Between Intestinal Microbiota and Host Immunity in Health and Disease: Lessons Learned from

- Germfree and Gnotobiotic Animal Models. Eur J Microbiol Immunol (Bp). 2016 Dec 1;6(4):253-271. DOI: 10.1556/1886.2016.00036
33. Idle MS, Connor BA. The Traveling Microbiome. Curr Infect Dis Rep. 2016 Sep;18(9):29. DOI: 10.1007/s11908-016-0536-7
34. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, Gao Z, Mahana D, Raju K, Teitler I, Li H, Alekseyenko AV, Blaser MJ. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012 Aug 30;488(7413):621-6. DOI: 10.1038/nature11400
35. Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, Rasmussen S, Li J, Sunagawa S, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. Nat Biotechnol. 2014 Aug;32(8):822-8. DOI: 10.1038/nbt.2939
36. Li J, Jia H, Cai X, Zhong H, Feng Q, Sunagawa S, et al. An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. Nat Biotechnol. 2014 Aug; 32(8):834-41. DOI: 10.1038/nbt.2942
37. Collins SM. A role for the gut microbiota in IBS. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Aug;11(8):497-505. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.40
38. O'Connor EM. The role of gut microbiota in nutritional status. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2013 Sep;16(5):509-16. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283638eb3
39. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31. DOI: 10.1038/nature05414
40. Tremaroli V, Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. Nature. 2012 Sep 13;489(7415):242-9. DOI: 10.1038/nature11552
41. Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. Cell. 2014 Mar 27;157(1):121-41. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011
42. Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G. Kynurenine pathway metabolism and the microbiota-gut-brain axis. Neuropharmacology. 2017 Jan;112(Pt B):399-412. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.002
43. Бельмер СВ, Хавкин АИ, Алешина ЕО, Алешкин АВ, Бехтерева МК, Богданова НМ, и др. Кишечная микробиота у детей: норма, нарушения, коррекция. Медпрактика. 2020. / Bel'mer SV, Khavkin AI, Aleshina EO, Aleshkin AV, Bekhtereva MK, Bogdanova NM, i dr. Kischechnaya mikrobiota u detei: norma, narusheniya, korrektsiya. Medpraktika. 2020. (In Russian)
44. Карпеева ЮС, Новикова ВП, Хавкин АИ, Ковтун ТА, Макаркин ДВ, Федотова ОБ. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5): 116-125. / Karpeeva YuS, Novikova VP, Khavkin AI, Kovtun TA, Makarkin DV, Fedotova OB. Microbiota and human diseases: dietary correction. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2020;65(5): 116-125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125 (In Russian).
45. Ibáñez L, Rouleau M, Wakkach A, Blin-Wakkach C. Gut microbiome and bone. Joint Bone Spine. 2019 Jan;86(1):43-47. DOI: 10.1016/j.jbspin.2018.02.008
46. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice. J Bone Miner Res. 2012 Jun; 27(6):1357-67. DOI: 10.1002/jbmr.1588
47. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, et al. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. J Clin Invest. 2016 Jun 1;126(6):2049-63. DOI: 10.1172/JCI86062
48. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. Proc Natl Acad Sci USA. 2016 Nov 22;113(47):E7554-E7563. DOI: 10.1073/pnas.1607235113
49. Schwarzer M, Makki K, Storelli G, Machuca-Gayet I, Srutkova D, Hermanova P, et al. Lactobacillus plantarum strain maintains growth of infant mice during chronic undernutrition. Science. 2016 Feb 19;351(6275):854-7. DOI: 10.1126/science.aad8588
50. Cho I, Yamanishi S, Cox L, Methé BA, Zavadil J, Li K, et al. Antibiotics in early life alter the murine colonic microbiome and adiposity. Nature. 2012 Aug 30; 488(7413):621-6. DOI: 10.1038/nature11400
51. Lundberg R, Toft MF, August B, Hansen AK, Hansen CH. Antibiotic-treated versus germ-free rodents for microbiota transplantation studies. Gut Microbes. 2016;7(1):68-74. DOI: 10.1080/19490976.2015.1127463
52. Nobel YR, Cox LM, Kirigin FF, Bokulich NA, Yamanishi S, Teitler I, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment. Nat Commun. 2015 Jun 30;6:7486. DOI: 10.1038/ncomms8486
53. Guss JD, Horsfield MW, Fontenele FF, Sandoval TN, Luna M, Apoorva F, et al. Alterations to the Gut Microbiome Impair Bone Strength and Tissue Material Properties. J Bone Miner Res. 2017 Jun;32(6):1343-1353. DOI: 10.1002/jbmr.3114
54. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, et al. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. J Cell Physiol. 2014 Nov;229(11):1822-30. DOI: 10.1002/jcp.24636
55. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, Andersson A, Windahl SH, Farman HH, et al. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. PLoS One. 2014 Mar 17;9(3):e92368. DOI: 10.1371/journal.pone.0092368
56. Parvaneh K, Ebrahimi M, Sabran MR, Karimi G, Hwei AN, Abdul-Majeed S, et al. Probiotics (*Bifidobacterium longum*) Increase Bone Mass Density and Upregulate Sparc and Bmp-2 Genes in Rats with Bone Loss Resulting from Ovariectomy. Biomed Res Int. 2015;2015:897639. DOI: 10.1155/2015/897639
57. Parvaneh K, Jamaluddin R, Karimi G, Erfani R. Effect of probiotics supplementation on bone mineral content and bone mass density. ScientificWorldJournal. 2014 Jan 22;2014:595962. DOI: 10.1155/2014/595962
58. hang J, Motyl KJ, Irwin R, MacDougald OA, Britton RA, McCabe LR. Loss of Bone and Wnt10b Expression in Male Type 1 Diabetic Mice Is Blocked by the Probiotic *Lactobacillus reuteri*. Endocrinology. 2015 Sep;156(9):3169-82. DOI: 10.1210/EN.2015-1308
59. Storelli G, Defaye A, Erkosar B, Hols P, Royet J, Leulier F. *Lactobacillus plantarum* promotes *Drosophila* systemic growth by modulating hormonal signals through TOR-dependent nutrient sensing. Cell Metab. 2011 Sep 7;14(3):403-14. DOI: 10.1016/j.cmet.2011.07.012
60. Blanton LV, Charbonneau MR, Salih T, Barratt MJ, Venkatesh S, Ilkaveya O, et al. Gut bacteria that prevent growth impairments transmitted by microbiota from malnourished children. Science. 2016 Feb 19;351(6275):10.1126/science.aad3311aad3311. DOI: 10.1126/science.aad3311
61. Bongers A, van den Heuvel EGHM. Prebiotics and the Bioavailability of Minerals and Trace Elements. Food Reviews International. 2003;19(4):397-422. DOI: 10.1081/FRI-120025482
62. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. Bone Res. 2020 Jun 8;8:23. DOI: 10.1038/s41413-020-0099-y
63. Pallauf J, Rimbach G. Nutritional significance of phytic acid and phytase. Arch Tierernahr. 1997;50(4):301-19. DOI: 10.1080/17450399709386141
64. Nath A, Molnár MA, Csighy A, Kószegi K, Galambos I, Huszár KP, et al. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. Medicina (Kaunas). 2018 Dec 3;54(6):98. DOI: 10.3390/medicina54060098
65. Litvak Y, Byndloss MX, Bäumlér AJ. Colonocyte metabolism shapes the gut microbiota. Science. 2018 Nov 30;362(6418):eaat9076. DOI: 10.1126/science.aat9076
66. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinale et développement du système immunitaire [Gut microbiota and development of the immune system]. Med Sci (Paris). 2016 Nov;32(11):961-967. French. DOI: 10.1051/medsci/20163211011
67. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. Anim Sci J. 2020 Jan-Dec;91(1):e13357. DOI: 10.1111/asj.13357

68. Хавкин АИ, Богданова НМ, Новикова ВП. Биологическая роль зонулина и эффективность его использования в качестве биомаркера синдрома повышенной кишечной проницаемости. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(1):31-38. / Khavkin AI, Bogdanova NM, Novikova VP. Biological role of zonulin: a biomarker of increased intestinal permeability syndrome. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(1):31-38. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-31-38 (In Russian).
69. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 1;11(3):234-50. DOI: 10.1038/nrd3669
70. Park JS, Lee EJ, Lee JC, Kim WK, Kim HS. Anti-inflammatory effects of short chain fatty acids in IFN-gamma-stimulated RAW 264.7 murine macrophage cells: involvement of NF-kappaB and ERK signaling pathways. Int Immunopharmacol. 2007 Jan;7(1):70-7. DOI: 10.1016/j.intimp.2006.08.015
71. Lucas S, Omata Y, Hofmann J, Böttcher M, Iljazovic A, Sarter K, et al. Short-chain fatty acids regulate systemic bone mass and protect from pathological bone loss. Nat Commun. 2018 Jan 4;9(1):55. DOI: 10.1038/s41467-017-02490-4
72. Tomasello G, Mazzola M, Leone A, Sinagra E, Zummo G, Farina F, et al. Nutrition, oxidative stress and intestinal dysbiosis: Influence of diet on gut microbiota in inflammatory bowel diseases. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2016 Dec;160(4):461-466. DOI: 10.5507/bp.2016.052
73. Domazetovic V, Marcucci G, Iantomasi T, Brandi ML, Vincenzini MT. Oxidative stress in bone remodeling: role of antioxidants. Clin Cases Miner Bone Metab. 2017 May-Aug;14(2):209-216. DOI: 10.11138/ccmbm/2017.14.1.209
74. Wang Y, Wu Y, Wang Y, Xu H, Mei X, Yu D, Wang Y, Li W. Antioxidant Properties of Probiotic Bacteria. Nutrients. 2017 May 19;9(5):521. DOI: 10.3390/nu9050521
75. Hamer HM, Jonkers DM, Bast A, Vanhoutvin SA, Fischer MA, Kodde A, et al. Butyrate modulates oxidative stress in the colonic mucosa of healthy humans. Clin Nutr. 2009 Feb;28(1):88-93. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.11.002
76. Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. Nat Rev Immunol. 2016 May 27;16(6):341-52. DOI: 10.1038/nri.2016.42
77. Yu M, Pal S, Paterson CW, Li JY, Tyagi AM, Adams J et al. Ovariectomy induces bone loss via microbial-dependent trafficking of intestinal TNF+ T cells and Th17 cells. J Clin Invest. 2021 Feb 15;131(4):e143137. DOI: 10.1172/JCI143137
78. Cuevas-González PF, González-Córdova AF, Vallejo-Cordoba B, Aguilar-Toalá JE, Hall FG, Urbizo-Reyes UC, et al. Protective role of lactic acid bacteria and yeasts as dietary carcinogen-binding agents – a review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2022;62(1):160-180. DOI: 10.1080/10408398.2020.1813685
79. Morotomi M, Mutai M. *In vitro* binding of potent mutagenic pyrolysates to intestinal bacteria. J Natl Cancer Inst. 1986 Jul;77(1):195-201.
80. Kim HS, Hur SJ. Changes in Carcinogenic Heterocyclic Amines during *in Vitro* Digestion. J. Heterocycl. Chem. 2019;56:759-764. DOI: 10.1002/jhet.3397
81. Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health. Curr Osteoporos Rep. 2015 Apr;13(2):125-30. DOI: 10.1007/s11914-015-0257-0
82. Fukushima A, Aizaki Y, Sakuma K. Short-chain fatty acids increase the level of calbindin-D9k messenger RNA in Caco-2 cells. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2012;58(4):287-91. DOI: 10.3177/jnsv.58.287
83. Wang L, Shen S, Mao H, Chen C, Zhao J, Han C, et al. [Effects of calcium on the structure of intestinal microbiota in ovariectomized rats]. Wei Sheng Yan Jiu. 2021 Mar;50(2):267-273. Chinese. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.017
84. Yan J, Charles JF. Gut Microbiota and IGF-1. Calcif Tissue Int. 2018 Apr;102(4):406-414. DOI: 10.1007/s00223-018-0395-3
85. Wang Y, Nishida S, Elalieh HZ, Long RK, Halloran BP, Bikle DD. Role of IGF-1 signaling in regulating osteoclastogenesis. J Bone Miner Res. 2006 Sep;21(9):1350-8. DOI: 10.1359/jbmr.060610
86. Yan J, Charles JF. Gut Microbiome and Bone: to Build, Destroy, or Both? Curr Osteoporos Rep. 2017 Aug;15(4):376-384. DOI: 10.1007/s11914-017-0382-z



Гипоаллергенность продуктов прикорма «ФрутоНяня»* доказана клинически!



Клиническое исследование в НИЦД с 2011 по 2020 годы провела * 23 продукта прикорма «ФрутоНяня»: сок яблочный осветленный для питания детей раннего возраста, сок грушевый, осветленный для питания детей раннего возраста, сок яблочно-грушевый с мякотью для питания детей раннего возраста, сок яблочный прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблоч и слив прямого отжима для питания детей раннего возраста, сок из яблоч и вишни сладкой прямого отжима для питания детей раннего возраста, пюре яблочное натуральное для питания детей раннего возраста, пюре грушевое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре яблочно-грушевое натуральное для питания детей раннего возраста, пюре картофельное из кожуры брокколи для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из цветной капусты для питания детей раннего возраста, пюре тыква для питания детей раннего возраста, пюре натуральное из кабачков для питания детей раннего возраста, пюре из явса крошка для питания детей раннего возраста, пюре из явса видный для питания детей раннего возраста, каша гречневая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками, витаминами и минеральными веществами для питания детей раннего возраста, каша рисовая безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста, каша кукурузная безмолочная быстрорастворимая, обогащенная пребиотиками и пробиотиками, витаминами и минеральными веществами, для питания детей раннего возраста.

* Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Перед введением прикорма необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. Регистратора АО «БПФРСС». Реклама.



87. Yan J, Herzog JW, Tsang K, Brennan CA, Bower MA, Garrett WS, et al. Gut microbiota induce IGF-1 and promote bone formation and growth. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 Nov 22;113(47):E7554-E7563. DOI: 10.1073/pnas.1607235113
88. Soldi S, Tagliacarne SC, Valsecchi C, Perna S, Rondanelli M, Ziviani L, et al. Effect of a multistrain probiotic (Lactoflorene® Plus) on inflammatory parameters and microbiota composition in subjects with stress-related symptoms. *Neurobiol Stress*. 2018 Nov 7;10:100138. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.11.001
89. D'Amelio P, Sassi F. Gut Microbiota, Immune System, and Bone. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):415-425. DOI: 10.1007/s00223-017-0331-y
90. Xu Z, Xie Z, Sun J, Huang S, Chen Y, Li C, et al. Gut Microbiome Reveals Specific Dysbiosis in Primary Osteoporosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Apr 21;10:160. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00160
91. He J, Xu S, Zhang B, Xiao C, Chen Z, Si F, et al. Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis. *Aging (Albany NY)*. 2020 May 11;12(9):8583-8604. DOI: 10.18632/aging.103168
92. Zhao H, Chen J, Li X, Sun Q, Qin P, Wang Q. Compositional and functional features of the female premenopausal and postmenopausal gut microbiota. *FEBS Lett*. 2019 Sep;593(18):2655-2664. DOI: 10.1002/1873-3468.13527
93. Bizzoca D, Solarino G, Vicenti G, Moretti L, Nappi VS, Belluati A, et al. Novel directions in the study of osteoporosis: focus on gut microbiota as a potential therapeutic target. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020 Jul-Aug;34(4 Suppl. 3):29-35.
94. Wang L, Shen S, Mao H, Chen C, Zhao J, Han C, et al. [Effects of calcium on the structure of intestinal microbiota in ovariectomized rats]. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2021 Mar;50(2):267-273. Chinese. DOI: 10.19813/j.cnki.weishengyanjiu.2021.02.017
95. Weaver CM, Alexander DD, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, LeBoff MS, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*. 2016 Jan;27(1):367-76. DOI: 10.1007/s00198-015-3386-5
96. Reid IR, Bristow SM, Bolland MJ. Calcium supplements: benefits and risks. *J Intern Med*. 2015 Oct;278(4):354-68. DOI: 10.1111/joim.12394
97. Cerani A, Zhou S, Forgetta V, Morris JA, Trajanoska K, Rivadeneira F, et al. Genetic predisposition to increased serum calcium, bone mineral density, and fracture risk in individuals with normal calcium levels: mendelian randomisation study. *BMJ*. 2019 Aug 1;366:l4410. DOI: 10.1136/bmj.l4410
98. Uenishi K, Tokiwa M, Kato S, Shiraki M. Stimulation of intestinal calcium absorption by orally administered vitamin D₃ compounds: a prospective open-label randomized trial in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2018 Mar;29(3):723-732. DOI: 10.1007/s00198-017-4351-2
99. Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019 Feb 1;8(2):R27-R43. DOI: 10.1530/EC-18-0432
100. Whisner CM, Castillo LF. Prebiotics, Bone and Mineral Metabolism. *Calcif Tissue Int*. 2018 Apr;102(4):443-479. DOI: 10.1007/s00223-017-0339-3
101. Nath A, Molnár MA, Csighy A, Kőszegi K, Galambos I, Huszár KP, et al. Biological Activities of Lactose-Based Prebiotics and Symbiosis with Probiotics on Controlling Osteoporosis, Blood-Lipid and Glucose Levels. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 3;54(6):98. DOI: 10.3390/medicina54060098
102. Rizzoli R, Biver E. Are Probiotics the New Calcium and Vitamin D for Bone Health? *Curr Osteoporos Rep*. 2020 Jun;18(3):273-284. DOI: 10.1007/s11914-020-00591-6
103. Takimoto T, Hatanaka M, Hoshino T, Takara T, Tanaka K, Shimizu A, Morita H, Nakamura T. Effect of *Bacillus subtilis* C-3102 on bone mineral density in healthy postmenopausal Japanese women: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Biosci Microbiota Food Health*. 2018;37(4):87-96. DOI: 10.12938/bmfh.18-006
104. Nilsson AG, Sundh D, Bäckhed F, Lorentzon M. *Lactobacillus reuteri* reduces bone loss in older women with low bone mineral density: a randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial. *J Intern Med*. 2018 Sep;284(3):307-317. DOI: 10.1111/joim.12805
105. Jafarnejad S, Djafarian K, Fazeli MR, Yekaninejad MS, Rostamian A, Keshavarz SA. Effects of a Multispecies Probiotic Supplement on Bone Health in Osteopenic Postmenopausal Women: A Randomized, Double-blind, Controlled Trial. *J Am Coll Nutr*. 2017 Sep-Oct;36(7):497-506. DOI: 10.1080/07315724.2017.1318724
106. Jansson PA, Curiac D, Ahrén IL, Hansson F, Niskanen TM, Sjögren K, et al. Probiotic Treatment Using a Mix of Three *Lactobacillus* Strains for Lumbar Spine Bone Loss in Postmenopausal Women: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre Trial. *Lancet Rheumatol*. 2019;1:154-162. DOI: 10.1016/S2665-9913(19)30068-2
107. Abboud M, Papandreou D. Gut Microbiome, Probiotics and Bone: An Updated Mini Review. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019 Feb 11;7(3):478-481. DOI: 10.3889/oamjms.2019.047
108. Kwon Y, Park C, Lee J, Park DH, Jeong S, Yun CH, et al. Regulation of Bone Cell Differentiation and Activation by Microbe-Associated Molecular Patterns. *Int J Mol Sci*. 2021 May 28;22(11):5805. DOI: 10.3390/ijms22115805
109. Park CY, Weaver CM. Calcium and bone health: influence of prebiotics. *Funct Food Rev*. 2011;3:62–72.
110. Lambert MNT, Thybo CB, Lykkeboe S, Rasmussen LM, Frette X, Christensen LP, et al. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017 Sep;106(3):909-920. DOI: 10.3945/ajcn.117.153353
111. Турти ТВ, Макарова СГ, Зимина ЕП. Профилактика аллергии у детей в период введения продуктов прикорма. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(6):52-56. / Turti TV, Makarova SG, Zimina YeP. Allergy prevention in children during the introduction of complementary feeding products. *Current Pediatrics (Voprosy sovremennoi pediatrii)*. 2014;13(6):52-56. (In Russian).

Информация о соавторах:

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Вашура Андрей Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-диетолог, заведующий отделом научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачёва
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345

Ковтун Татьяна Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, медицинский советник АО «ПРОГРЕСС»
E-mail: tatianakovtundoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0303-6899

Information about co-authors:

Valeriya P. Novikova, MD, PhD, DSc, professor, head of the department of introduction to paediatric diseases with the course of baby care, head of the laboratory of medico-social problems in paediatrics, Saint Petersburg State Paediatric Medical University
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Andrey Yu. Vashura, MD, PhD, nutritionist, head of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Dmitry Rogachev National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
E-mail: avashura@gmail.com
ORCID: 0000-0002-4296-3345

Tatyana A. Kovtun, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Scientific Fundamentals of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, Medical Advisor of JSC "PROGRESS"
E-mail: tatianakovtundoc@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0303-6899

Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей

Е.А.Дегтярёва^{1,2}, А.В.Горелов^{3,4}, Х.Ю.Симоновская⁴, Е.П.Исаева^{4,5}, М.А.Куфа²,
М.Г.Кантемирова¹, С.А.Александрова⁶, В.И.Барский⁷, А.С.Закревский⁸

¹Российский университет дружбы народов (РУДН), Москва, Российская Федерация;

²Детская клиническая инфекционная больница №6, Москва, Российская Федерация;

³Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация;

⁴Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

⁵Научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация;

⁶Национальный исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева, Москва, Российская Федерация;

⁷Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация;

⁸Подольская детская городская больница, Подольск, Российская Федерация

Согласно собственным данным авторов, согласующимся с литературными сведениями, постковидный синдром в виде сохранения или манифестации различных патологических симптомов более 12 нед. от заражения SARS-CoV-2 наблюдается у 5–15% детского контингента. При этом сердечно-сосудистые симптомы варьируют от серьезных воспалительных повреждений миокарда, манифестации эссенциальной артериальной гипертензии до признаков дисфункции вегетативной нервной системы со склонностью к гиперсимпатикотонии, негативно влияющей на качество жизни детей. Авторами представлен клинический случай подострого миокардита у пациента на фоне течения long-COVID после малосимптомного острого заболевания. Наблюдение иллюстрирует значительную клиническую значимость своевременной диагностики синдрома с помощью магнитно-резонансной томографии с гадолинием, что в нашей стране было проведено впервые в педиатрической практике. Для раннего распознавания вегетативной дисфункции предложены критерии, специфичные для детского и подросткового возраста. Даны рекомендации по коррекции состояния, включающие поведенческие вмешательства, лекарственные и немедикаментозные методы лечения.

Ключевые слова: long-COVID, вегетативная дисфункция, гиперсимпатикотония, миокардит, поведенческая терапия, немедикаментозная терапия

Для цитирования: Дегтярёва Е.А., Горелов А.В., Симоновская Х.Ю., Исаева Е.П., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Александрова С.А., Барский В.И., Закревский А.С. Кардиальные и вегетативные проявления long-COVID у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 75–82. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-75-82

Cardiac and vegetative manifestations of long-COVID in children

Е.А. Degtyareva^{1,2}, А.В. Gorelov^{3,4}, Х.Ю. Simonovskaya⁴, Е.П. Isaeva^{4,5}, М.А. Kufa²,
М.Г. Kantemirova¹, С.А. Aleksandrova⁶, В.И. Barskiy⁷, А.С. Zakrevskij⁸

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russian Federation;

²Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases No 6, Moscow, Russian Federation;

³Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russian Federation;

⁴A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

⁵Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

⁶Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Дегтярёва Елена Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, президент Детской инфекционной клинической больницы №6 Департамента здравоохранения г. Москвы, заведующая кафедрой детской кардиологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института Российского университета дружбы народов, почетный вице-президент Российской ассоциации детских кардиологов

Адрес: 125438, Москва, 3-й Лихачевский пер., 2Б

Телефон: (903) 545-7702

E-mail: dgp48@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4865-732X

Статья поступила 14.09.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Elena A. Degtyareva MD, PhD, DSc, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation; president of the Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases No. 6; Head of the Department of Pediatric Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Education, People's Friendship University of Russia; Honorary Vice-President of the Russian Association of Pediatric Cardiologists

Address: 2B 3rd Likhachevsky lane, Moscow, 125438, Russian Federation

Phone: (903) 545-7702

E-mail: dgp48@yandex.ru

ORCID: 0000-0003-4865-732X

The article was received 14.09.2022, accepted for publication 28.10.2022

⁷National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation;

⁸Podolsk Children's City Hospital, Podolsk, Russian Federation;

Approximately 5–15% of children develop post-COVID-19 syndrome after SARS-CoV-2 infection, which manifests itself with various pathological symptoms for more than 12 weeks. Cardiovascular symptoms range from serious myocardial inflammation, manifestations of essential hypertension to signs of autonomic dysfunction with a tendency to hypersympathicotonia, which negatively affects the quality of life of children. We report a case of subacute myocarditis in a patient with long-COVID after a low-symptomatic acute disease. This case illustrates high clinical significance of timely diagnosis of long-COVID using gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging, which was performed in our country for the first time in pediatric practice. We developed criteria for early diagnosis of autonomic dysfunction specific for children and adolescents. We also developed treatment recommendations, including behavioral therapy, drug, and non-drug treatments.

Key words: long-COVID, autonomic dysfunction, hypersympathicotonia, myocarditis, behavioral therapy, non-drug treatment

For citation: Degtyarova E.A., Gorelov A.V., Simonovskaya H.Yu., Isaeva E.P., Kufa M.A., Kantemirova M.G., Aleksandrova S.A., Barskiy V.I., Zakrevskij A.S. Cardiac and vegetative manifestations of long-COVID in children. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 75–82. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-75-82

Подавляющее большинство жителей планеты в той или иной степени пострадали от одной из крупнейших за последнее столетие пандемии COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 оказался крайне изменчивым, причем его эволюция, вероятно, движется в сторону меньшей патогенности, но драматический прирост контагиозности новых штаммов не вызывает сомнения. Не подтвердились предположения о кардинально меньшей подверженности детей инфицированию SARS-CoV-2, которые первоначально основывались на высокой частоте бессимптомного течения (43–68% случаев) [1]. На ранних этапах пандемии считалось, что ребенок в значительной степени избавлен от прямого воздействия вируса, тяжелых последствий и высокой смертности [2]. По данным Американской академии педиатрии, <1,5% случаев заражения заканчивались госпитализацией. Однако со временем подтвердилась сопоставимость вероятности заболевания у взрослых и детей: так, если в 2020 г. в нашей стране клиническую симптоматику выявляли у 6–7% детей, то сейчас примерно каждый пятый пациент с подтвержденным COVID-19 младше 18 лет.

С высокой вероятностью возросшую частоту болезни в педиатрической популяции можно объяснить измененным «поведением» новых штаммов, ведь на долю высококонтагиозного варианта коронавируса «омикрон» у детей и подростков приходится около 5% всех госпитализаций с COVID-19, что в 4 раза выше, чем во время предыдущих волн [3]. Возможно, это можно связать с лучшим тестированием или более пристальным вниманием врачей к этой инфекции у пациентов до 18 лет, но уже ясно, что особой защиты детей от этого недуга, по сравнению со взрослыми, не существует.

Еще один крайне важный аспект заражения новым коронавирусом выявился уже после достаточного изучения возбудителя и создания вакцин. Оказалось, что COVID-19 для конкретного пациента может не заканчиваться с исчезновением острых симптомов. В 2020 г. стали появляться сообщения о разного рода отдаленных последствиях у взрослых после ликвидации основных проявлений болезни, таких как лихорадка, метаболические и дыхательные расстройства [4, 5]. Наблюдения показали, что после положительного теста на COVID-19 у 13,3% взрослых наблюдался спектр симптомов, которые продолжались не менее 4 нед., а у 4,5% – не менее 8 нед [6]. Некоторые авторы предполагают, что до 50% паци-

ентов продолжают испытывать проблемы со здоровьем после параинфекционного периода [7, 8]. Проявления в основном характеризовались как крайне неспецифичные и относились к нейропсихиатрической сфере. В их числе исследователи отмечали ощущение тумана в голове, когнитивную дисфункцию, головные боли, потерю вкуса и обоняния, колебание эмоций и настроения, потерю памяти (как краткосрочной), энцефалопатию, цереброваскулярные нарушения, расстройство сна и галлюцинации. Данная симптоматика фигурирует в англоязычной литературе как long-COVID («длительный COVID»), встречаются термины «постковидный синдром», «послеострый или хронический COVID-19» [9, 10]. Всемирная организация здравоохранения определяет взрослых пациентов с длительным COVID как людей с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 мес. после начала COVID-19, с симптомами, продолжающимися не менее 2 мес. и не объясненными альтернативными диагнозами [11]. В руководстве Национального института здоровья Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence/NICE) такие состояния подразделяются на продолжающийся симптоматический COVID-19 (длительность проявлений 4–12 нед.), постковидный синдром (последствия свыше 12 нед.) либо просто долгий COVID (от 4 нед. и более) [12]. Первые сообщения об остаточных явлениях после перенесенного COVID-19 у детей относятся к концу декабря 2020 г. [13, 14], и для педиатрической когорты частоту такого состояния оценивают примерно в 5–15% [15, 16]. В России данные о распространенности long-COVID в детском возрасте пока мало доступны.

В настоящее время сложно предсказать, разовьется ли long-COVID у пациента после перенесенной инфекции. Авторы крупного популяционного исследования сообщают, что характерный для этого состояния «мозговой туман» чаще наблюдался у женщин с респираторными симптомами в начале и тяжелой формой заболевания, потребовавшей госпитализации в отделение интенсивной терапии [17]. В то же время сейчас наиболее достоверным прогностическим признаком вне зависимости от возраста является наличие пяти и более симптомов острого COVID-19 на первой неделе болезни. В число симптомов включаются и лабораторные параметры в виде повышения уровня D-димера, ферритина, гипоальбуминемии [18].

Пока точно неизвестно, какие патогенетические процессы играют основную роль в развитии long-COVID. Предполагается, но не доказана возможность вирусной персистенции, хотя способность патогена связываться с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента в эндотелии, проникать в клетки иммунной системы и реплицироваться в них вполне к этому располагает. Большую роль в механизмах развития длительных проявлений инфекции отводят дисрегуляции свертывающей системы крови, так как и острая, и затяжная фазы болезни ассоциированы с микро- и макротромбозами капилляров и связанным с этим поражением органов. Еще одной вероятной причиной отсроченных осложнений считают провоцируемые возбудителем аутоиммунные реакции. Таким образом, большинство авторов склоняются к теории иммунного тромбоваскулита как основной причины постковидного синдрома [19, 20]. Маркерами коагуляционных и сосудистых повреждений при постковидном синдроме считают разного рода поражения кожи и ее дериватов – дерматоваскулиты, алопецию, дистрофические изменения ногтей и кутикул.

Диагноз long-COVID, безусловно, представляет собой диагноз исключения. Сложность диагностики обусловлена, во-первых, возникновением симптомов через длительный промежуток после острой фазы инфекции (2–6 мес.), в том числе даже при бессимптомном течении [21–24]. Проблемой является и значительная вариабельность признаков, хорошо продемонстрированная на больших контингентах взрослых пациентов [25, 26]. В связи с этим не существует четкого описания постковидного синдрома, позволяющего уверенно представить картину этого состояния, и именно поэтому при подозрении на long-COVID следует фиксировать устойчивые и динамически изменяющиеся проявления, поздние осложнения, а также выявлять сходство с последствиями других вирусных инфекций. Стоит, однако, отметить, что исследования с фиксацией симптомов на смартфонах показывают отсутствие значимых отличий в картине long-COVID у взрослых в зависимости от расы или возраста. В основном симптомы весьма неспецифичны – усталость, непереносимость физических нагрузок, мышечные и головные боли, одышка [25, 26].

Наблюдения острых случаев в процесс пандемии COVID-19 очень скоро показали, что значительное число тяжелых случаев и гибели пациентов от COVID-19 связаны с сердечно-сосудистыми осложнениями, и болезнь следует считать «сосудистой инфекцией», а не чисто респираторной [27]. Последнее может объяснить не только высокую распространенность микро- и макро-тромбозов, инсультов и кардиальных симптомов, но и разнообразные мультисистемные проявления инфекции, включая мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C) с активной или недавней инфекцией COVID-19 [28, 29].

Одной из мишеней long-COVID является сердечно-сосудистая система. При этом сердечно-сосудистые симптомы варьируют от тромбозомболических и коронарных симптомов, серьезных воспалительных повреждений миокарда, сердечной декомпенсации, манифестации эссенциальной артериальной гипертензии до признаков дисфункции вегетативной нервной системы со склонностью к гиперсимпатикотонии, негативно влияющей на качество жизни детей.

Интерес представляют ряд дискуссионных вопросов изучения роли микробиома при COVID-19, в частности механизмы участия микробиома в защите от вирусных инфекций, в том числе SARS-CoV-2 [30].

Одним из вероятных механизмов нарушения кишечной микрофлоры под воздействием SARS-CoV-2 является открытие стабилизации рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2) особого транспортера – натрий-зависимого переносчика нейтральной аминокислоты триптофана (BOAT10) в тонком кишечнике, что и регулирует уровни кишечных антимикробных пептидов, поддерживая стабильность кишечника [31]. Экспериментально было установлено, что дефицит ACE2 и отсутствие BOAT1 в тонкой кишке резко снижают содержание триптофана в плазме [32]. В свою очередь, резкое падение уровня триптофана блокирует возможность активации выработки противомикробных пептидов и модулирование состава кишечного микробиома, следствием чего становится предрасположенность к процессам воспаления. Дисбиоз кишечной флоры во время инфекции COVID-19 ведет к подавлению нормальной микрофлоры патогенными видами с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерферона- γ (ИФН- γ), фактора некроза опухоли- α (ФНО- α)), что приводит к активации Th1-клеточного ответа, инициирует цитокиновый шторм и в конечном итоге значимо усугубляет течение COVID-19 [33].

Для детских кардиологов очевидна связь дисбиотических и сердечно-сосудистых проявлений острого COVID-19 и постковидного синдрома: диспептические явления и дисфункция кишечника наблюдаются не менее чем у трети детей в остром периоде COVID-19 и описаны при постковидном синдроме [34].

Достижениями последних трех десятилетий, несомненно, следует считать установление значения иммунных механизмов в генезе сердечной недостаточности. Согласно предложенной цитокиновой модели развития сердечной недостаточности гемодинамическая перестройка и гипоксия, являющиеся одними из важных звеньев патогенеза развития сердечной недостаточности, индуцируют иммунологические изменения. При этом образуются провоспалительные цитокины: ФНО- α , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6. Более 30 лет тому назад Levine B. et al. продемонстрировали, что ФНО- α является, с одной стороны, одним из маркеров, а с другой – одной из причин развития сердечной недостаточности, активируя ренин-ангиотензиновую систему и являясь независимым предиктором неблагоприятного прогноза сердечной недостаточности [35]. Существуют 3 гипотезы, объясняющие избыточную продукцию цитокинов: гипотезы миокардиальной и экстрамиокардиальной их продукции, гипотеза бактериальных эндотоксинов.

Согласно гипотезе экстрамиокардиальной продукции цитокинов выработку цитокинов объясняют с позиций возникновения эндотелиальной дисфункции, нарушения эндотелий-зависимой дилатации сосудов, тканевой гипоксии, увеличения уровня свободных радикалов вследствие повреждения миокарда и снижения сердечного выброса. Гипотеза бактериальной продукции цитокинов объясняет избыточную продукцию цитокинов явлениями венозного застоя в кишечнике, тканевой гипоксии, что способствует повышенной проницае-

мости стенки для бактериальных эндотоксинов и транслокации условно-патогенных бактерий [36]. Патогенез дальнейших изменений включает повреждение и ремоделирование миокарда с последующим снижением сердечного выброса. Сходный механизм реализации цитокинового шторма и вторичного кардиального повреждения хорошо изучен для *Streptococcus pneumoniae* и известен под названием эндотоксин-индуцированной миокардиальной дисфункции [37].

Под нашим наблюдением находился подросток 15 лет с поражением сердца через 3 мес. после почти бессимптомного (только потеря обоняния) COVID-19. На фоне выраженной слабости, мозаичной кардиальной клинической симптоматики, порой с взаимоисключающими симптомами (глухость сердечных тонов, выраженные изменения реполяризации по данным электрокардиографии (ЭКГ) в сочетании с нормальной фракцией выброса и отсутствием лабораторных маркеров миокардиального повреждения), только проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) с гадолинием подтвердило подострый миокардит с фиброзированием сердечной мышцы и риском трансформации в дилатационную кардиомиопатию [38].

К счастью, патогенетическая терапия у данного подростка оказалась эффективна и проведенная в динамике через 6 мес. МРТ с гадолинием подтвердила реконвалесценцию миокардита, однако long-COVID у него продолжился паническими атаками, ипохондрическими симптомами, нарастанием дисфункции синусового узла. И это не случайно: связанные с центральной (ЦНС) и вегетативной нервной системой (ВНС) осложнения являются еще одной, возможно, самой частой и весомой составляющей постковидного синдрома. Наблюдения продемонстрировали, что неврологические и психические проявления встречаются у 20–35% пациентов старше 18 лет [39–41]. Нейроинвазивный потенциал коронавируса был ранее описан для SARS-CoV [42], возбудителя ближневосточного респираторного синдрома, а также для коронавирусов менее изученных подтипов 229E [43] и OC43 [44]. Повышенный риск такого рода последствий может быть связан с прямым вирусным повреждением ЦНС, нарушением цитокиновой регуляции, состояниями гиперкоагуляции, трансмиграцией периферических иммунных клеток и аутоиммунными эффектами после инфекции SARS-CoV-2 [45], а также гипоксическими изменениями мозговой ткани [46]. Последнее часто оспаривается, т.к. проявления наблюдаются и у пациентов без гипоксии в остром периоде.

В то же время накапливается все больше сведений о том, что постковидная нейросимптоматика связана не только с поражением ЦНС, но и с явлениями вегетативной дисфункции (ВД) [47]. В частности, такие отклонения, как панические атаки, лабильность артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), желудочно-кишечные расстройства, нарушение терморегуляции, головная боль и обмороки обусловлены дисрегуляторными сдвигами в автономной нервной системе (АНС). Под ней подразумевают совокупность центральных и периферических нервных структур, ответственных за бессознательное поддержание жизненных функций, включая сосудистый тонус, сердечную деятельность, иннервацию внутренних органов и эндокринных желез и многие другие [48].

Расстройства вегетативной регуляции – довольно частое явление в педиатрической когорте, встречающееся, по разным оценкам, у 20–33% пациентов в возрасте до 18 лет. У этого явления огромное количество этиологических причин – от генетических поломок и отклонений развития во время беременности до травм, стресса, инфекций, воздействия токсических веществ [49]. В патогенезе значение имеют нарушение циркуляции, гипоксия, иммунологические и биохимические сдвиги. Учитывая присутствие элементов АНС во всех органах и тканях, ВД проявляется симптомами практически в каждой системе организма. При этом в настоящее время существуют сложности с определением статуса таких нарушений – пока нельзя с уверенностью отнести их как к болезни или синдрому, так и к пограничным состояниям. В то же время ошибочно считать ВД безобидным расстройством, так как с большой вероятностью она является продромой или может трансформироваться в органические заболевания – периферические невропатии, ишемическую болезнь сердца, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, диабет и даже в неопластические процессы [50].

Структурно АНС имеет несколько уровней [51]. Первый представлен надсегментарными центрами, локализованными в головном мозге, он отвечает за поддержание гомеостаза и неосознанные компоненты психической и физической деятельности. Основными повреждающими факторами для этих отделов являются гипоксические, инфекционные и токсические воздействия. Второй – сегментарные узлы в паравerteбральных ганглиях – обеспечивает поддержание жизнеобеспечивающих функций в покое и их работу может нарушить травма или инфекция. Наконец, периферическая часть АНС, расположенная во всех тканях тела, обеспечивает обратную связь и эффекторное действие по отношению к вышележащим отделам, и именно их поражением обусловлена предрасположенность того или иного органа к заболеваниям. Для возникновения дисфункции на любом из уровней причинную роль могут играть врожденные дефекты.

Помимо уровней, АНС делится на симпатическую и парасимпатическую части. Симпатический отдел, действуя через адренергические медиаторы, отвечает за катаболизм и адаптацию организма в экстремальных или стрессовых ситуациях, т.е. реакции, получившие образное название «сражайся или беги» [52]. Парасимпатическая иннервация регулирует анаболизм, трофические процессы, поддержание рутинного гомеостаза. Главным медиатором этого отдела является ацетилхолин. И та, и другая системы обязательно присутствуют во всех органах и тканях, обеспечивая их двойную иннервацию.

Для нормального функционирования АНС крайне важен баланс между симпатическим и парасимпатическим отделами. Их равновесие с определенными индивидуальными колебаниями и есть основа здоровья, так как АНС двусторонне интегрирована с нейроэндокринной и иммунной системами через общие цитокины и рецепторы к ним. Дисрегуляция такого взаимодействия проявляется в разных формах, это может быть доминирование одного отдела, но иногда преобладание первого со временем вызывает компенсаторное усиление второго, что заканчивается истощением всех медиаторных депо, нарушением генерации и передачи энер-

гии и, как следствие, сдвигом гомеостаза и органическими поражениями клеток и тканей.

Патологические изменения, происходящие в организме на фоне long-COVID, в значительной мере способствуют возникновению сбоев и дисбаланса в работе АНС [53]. Хронические вегетативные осложнения предыдущих эпидемий коронавируса SARS и MERS были описаны ранее, и для SARS-CoV-2 уже накоплен достаточный материал, свидетельствующий о значительной роли ВД в патогенезе и клинической картине постковидного синдрома у взрослых [54]. Наши собственные наблюдения подтверждают, что течение этого заболевания у детей в основном характеризуется именно вегетативными нарушениями.

Вирус вызывает дисбаланс активности АНС с преобладанием симпатического отдела, выбросом провоспалительных медиаторов и угнетением вагусного влияния, что проявляется тахикардией, тревогой, возможными паническими атаками. Есть вероятность, что SARS-CoV-2 способен вызывать генерацию аутоантител к GPCR (рецептор, связанный с G-белком), а также к α - и β -адренорецепторам [55]. В некоторых случаях при гиперсекреции катехоламинов, ведущей к постуральной тахикардии, парадоксально компенсаторно активируется парасимпатическая часть АНС, что сопровождается ортостатической гипотензией, коллаптоидными состояниями и головокружением [56]. Эти явления могут усугубляться дегидратацией или низкой физической активностью из-за пребывания в стационаре.

Предположить наличие ВД у детей можно на основании следующих симптомов: нестабильность АД и ЧСС, тахи- и брадикардия; дыхательные нарушения; кардиалгии; неприятные ощущения в области сердца; изменения реполяризации неспецифического характера на ЭКГ; позитивные фармакологические пробы; выраженная астенизация; субфебрильная температура; психоэмоциональные нарушения.

При этом важно помнить, что расстройства АНС в педиатрической практике могут быть только диагнозом исключения, к примеру, часто под маской ВД скрыты наследственные дефекты обмена веществ или опасные для жизни болезни сердца. Разнообразие клинических проявлений требует мультидисциплинарного подхода, поэтому пациентам с подозрением на дисфункцию АНС необходимо тщательное обследование у невролога, кардиолога и пульмонолога, назначение визуализирующих методов и функциональных проб для оценки работы легких и сердца. Такой же состав специалистов требуется для наблюдения за ребенком, перенесшим COVID-19, если у него появляются симптомы, характерные для long-COVID, чаще всего утомляемость, одышка, ухудшение памяти, нарушения сна и другие.

При исключении органических заболеваний – психоневрологических, легочных, сердечно-сосудистых – возможен диагноз ВД. И хотя часто этот недуг ограничивается эмоциональными и легкими вегетативными расстройствами, его опасность нельзя недооценивать, так как такие проявления ВД, как нейрогенные обмороки и панические атаки, могут иметь тяжелые последствия для ребенка.

Пока сложно утверждать, можно ли во время острой фазы инфекции снизить вероятность long-COVID в дальнейшем, но очевидно, что четкое соблюдение стандартов лече-

ния в острой фазе заболевания позволяет избежать многих неприятных последствий воздействия вируса, в том числе сердечно-сосудистых и вегетативных осложнений. Наш собственный опыт это безусловно подтверждает. При легком или среднетяжелом течении мы назначаем рекомбинантный ИФН- α 2b в сочетании с антиоксидантами в ректальных свечах и назальном геле [57]. Интерфероны важно назначить в самые ранние сроки начала болезни, существует несколько схем и способов их применения.

Тяжелые формы COVID-19, в соответствии с клиническими рекомендациями, нуждаются в применении глюкокортикоидов, парентеральных антикоагулянтов, в ряде случаев показано введение препаратов моноклональных антител [58].

В настоящее время в педиатрии нет установленной практики применения препаратов, влияющих на реологические свойства крови. Их назначение обсуждают в индивидуальном порядке для каждого конкретного пациента, если по результатам анализов обнаруживают коагулопатии на фоне клинически выраженных форм течения инфекции.

В случае возникновения у ребенка long-COVID лечение проводят, исходя из клинического состояния и лабораторных показателей конкретного пациента. В первую очередь, терапия не должна существенно влиять на другие недуги, имеющиеся у пациента и не связанные с COVID-19. Не следует отменять препараты, назначенные по поводу других заболеваний (противоаритмические, гипотензивные, иммунотропные и др.). Обязательны санация хронических очагов инфекции и рациональное питание. Дополнительные же средства, предназначенные для купирования проявлений постковидного синдрома, назначают строго по показаниям на основе всестороннего обследования и выявленного симптомокомплекса. При суставных и мышечных болях возможно применение хондропротекторов и кинезиотерапия; метаболическая цитопротекция на фоне ВД осуществляется применением витаминотерапии, препаратов магния, антигипоксантов и антиоксидантов. Симпатикотония в ряде случаев требует назначения β -адреноблокаторов [59], однако чаще используют фитоседативные средства (препараты валерианы, пустырника, пиона, боярышника). В тяжелых случаях при панических атаках назначают антидепрессанты и транквилизаторы.

При ваготонии (повышенном тоне парасимпатической ветви АНС) показаны ГАМКергические ноотропы, ваголитики (препараты беладонны), фитоадаптогены (препараты заманихи, лимонника, женьшеня, элеутерококка). Для назначения некоторых средств следует организовать консультацию пациента неврологом (флуоксетин, аминоксидилмасляная, гопантеновая кислоты, глицин и др.). Пациентам, подверженным ортостатической гипотензии и обморокам, необходимо обучение правилам, позволяющим предотвращать такие эпизоды. В первую очередь следует исключать ситуации, вызывающие приступ, такие как длительное стояние, жара, духота. Важно избегать дегидратации, для чего суточный объем потребляемой жидкости должен быть не менее 1–1,5 л, а в тяжелых случаях повышают уровень поваренной соли в пище, переводят ребенка на дробное питание и используют компрессионный трикотаж [60]. Необходимо обучить детей вовремя распознать приближающийся обморок и предпринять правильные действия, помогающие купировать его

дальнейшее развитие при появлении характерных предвестников (холодный пот, «мушки, туман, потемнение» в глазах, тошнота, головокружение). В такие моменты действенным средством для предотвращения приступа ортостатической гипотензии могут быть изометрические сокращения мышц, иногда ребенку достаточно сесть или принять горизонтальное положение. Подобные рекомендации, безусловно, применимы только после полного исключения эпилептической активности и кардиальных причин синкопе (аномалий коронарных артерий и удлинения интервала QT на ЭКГ).

При развитии ВД на фоне long-COVID перспективны немедикаментозные методы нейроиммунотерапии, такие как аэробика, танцевальная терапия, музицирование, арт-терапия, общение с животными. Регулярные занятия спортом или лечебной физкультурой позволяют гармонизировать функции АНС, их нужно включать в распорядок дня ребенка после всестороннего медицинского обследования для исключения противопоказаний к нагрузкам.

Заключение

По мере изучения вируса SARS-CoV-2 и патогенетических аспектов вызванной им болезни становится очевидным не только поражение практически всех органов и систем организма человека и опасность для всех возрастов, но и то, что патология не ограничивается периодом острых проявлений. Это означает, что при ведении этих пациентов необходимо идентифицировать все симптомы, даже нетипичные для инфекционного процесса, сохраняя бдительность после формального выздоровления. Патология сердца у детей-реконвалесцентов достаточно редка, но ВД становится одним из наиболее частых проявлений long-COVID, в связи с чем требует пристального внимания педиатров для своевременного начала лечения.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература / References

- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. Arch Dis Child. 2020 Dec 1;archdischild-2020-320338. DOI: 10.1136/archdischild-2020-320338
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
- Kozlov M. Does Omicron hit kids harder? Scientists are trying to find out. Nature. 2022 Feb 4. DOI: 10.1038/d41586-022-00309-x
- Исаева ЕП, Зайцева ОВ, Локшина ЭЭ, Зайцева СВ, Муртазаева ОА, Окороков ПЛ, и др. Состояние углеводного и липидного обмена у детей после перенесенной коронавирусной инфекции. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;3:244-248. / Isaeva EP, Zaytseva OV, Lokshina EE, Zaytseva SV, Murtazaeva OA, Okorokov PL, et al. Carbohydrate and lipid metabolism in children after coronavirus disease: observational study. Pediatrics. Consilium Medicum. 2022;3:244-248. DOI: 10.26442/26586630. 2022.3.201814 (In Russian).
- Śliwa S, Saienko V, Kowalski M. Educating students during a pandemic in the light of research. Int J Educ Dev. 2021 Nov;87:102504. DOI: 10.1016/j.ijedudev.2021.102504
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Apr;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Горелов АВ, Николаева СВ, Акимкин ВГ. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей в Российской Федерации. Инфекционные болезни. 2020;18(3):15–20. / Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG. Coronavirus infection COVID-19 in children in the Russian Federation. Infec. bolezni (Infectious diseases). 2020; 18(3):15–20. DOI: 10.20953/1729-9225-2020-3-15-20 (In Russian).
- Xie Q, Liu XB, Xu YM, Zhong BL. Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in Chinese patients with and survivors of COVID-19 and SARS by using the Symptom Checklist-90-Revised. Transl Psychiatry. 2021 May 17;11(1):290. DOI: 10.1038/s41398-021-01416-5
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. Brain Behav Immun. 2020 Jul;87:34-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr; 22(4):e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020 Apr 23;382(17):1663-1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073
- Munblit D, Simpson F, Mabbitt J, Dunn-Galvin A, Semple C, Warner JO. Legacy of COVID-19 infection in children: long-COVID will have a lifelong health/economic impact. Arch Dis Child. 2022 Mar;107(3):e2. DOI: 10.1136/archdischild-2021-321882
- Lewis D. Long COVID and kids: scientists race to find answers. Nature. 2021 Jul;595(7868):482-483. DOI: 10.1038/d41586-021-01935-7
- Мелехина ЕВ, Шалбарова ТВ, Солдатова ЕЮ, Музыка АД, Сабинина ТС, Кремлевская СП, и др. Герпесвирусные инфекции и мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с SARS-CoV-2, у детей в клинических примерах. Вопросы практической педиатрии. 2022;17(4):155-163. / Melekhina EV, Shalbarova TV, Soldatova EYu, Muzyka AD, Sabinina TS, Kremlevskaya SP, et al. Herpesvirus infections and SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: case series. Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics). 2022;17(4):155-163. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-155-163 (In Russian).
- Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. J Med Virol. 2022 Mar;94(3): 979-984. DOI: 10.1002/jmv.27404
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med. 2021 Apr;27(4):626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
- Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, Prabhu N, Krishnamurthy R, Richter AG, et al. Paediatric Inflammatory Multisystem Syndrome: Temporally Associated with

- SARS-CoV-2 (PIMS-TS): Cardiac Features, Management and Short-Term Outcomes at a UK Tertiary Paediatric Hospital. *Pediatr Cardiol.* 2020 Oct;41(7):1391-1401. DOI: 10.1007/s00246-020-02391-2
20. Stafstrom CE, Jantzie LL. COVID-19: Neurological Considerations in Neonates and Children. *Children (Basel).* 2020 Sep 10;7(9):133. DOI: 10.3390/children7090133
21. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022 Apr;181(4):1597-1607. DOI: 10.1007/s00431-021-04345-z
22. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021 Jul;110(7):2208-2211. DOI: 10.1111/apa.15870
23. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
24. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
25. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran J Med Sci.* 2021 Nov;46(6):428-436. DOI: 10.30476/ijms.2021.92080.2326
26. Mehra B, Aggarwal V, Kumar P, Kundal M, Gupta D, Kumar A, et al. COVID-19-associated Severe Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Encephalopathy and Neuropathy in an Adolescent Girl with the Successful Outcome: An Unusual Presentation. *Indian J Crit Care Med.* 2020 Dec;24(12):1276-1278. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23685
27. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026. DOI: 10.1111/jth.14810
28. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, Alibrahim OS, McGreevy MB, Prout AJ, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020 May 23:101232. DOI: 10.1016/j.ppedcard.2020.101232
29. Шалбарова ТВ, Сабинина ТС, Мелехина ЕВ, Музыка АД, Новиков ДВ, Барыкин ВИ, и др. К вопросу о клинико-лабораторных особенностях мульти-системного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с SARS-CoV-2. Вопросы практической педиатрии. 2021;16(6):7-16. / Shalbarova TV, Sabinina TS, Melekhina EV, Muzyka AD, Novikov DV, Barykin VI, et al. Clinical and laboratory characteristics of SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Vopr. prakt. pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics).* 2021; 16(6):7-16. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-6-7-16 (In Russian).
30. Горелов АВ, Усенко ДВ. Микробиом при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 2022;101(3):149-156. / Gorelov AV, Usenko DV. Microbiome and the new coronavirus infection (COVID-19). *Pediatrics n.a. G.N.Speransky.* 2022;101(3):149-156. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-3-149-156 (In Russian).
31. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, Trichereau J, Ishiguro H, Paolino M, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature.* 2012 Jul 25;487(7408):477-81. DOI: 10.1038/nature11228
32. Perlot T, Penninger JM. ACE2 – from the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. *Microbes Infect.* 2013 Nov;15(13):866-73. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.08.003
33. Van der Lelie D, Taghavi S. COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling. *mSystems.* 2020 Jul 21;5(4):e00453-20. DOI: 10.1128/mSystems.00453-20
34. Попова РВ, Руженцова ТА, Хавкина ДА, Чухляев ПВ, Гарбузов АА, Мешкова НА. Нарушения функции желудочно-кишечного тракта при COVID-19 у детей. Проблемы особо опасных инфекций. 2020;3:154-157. / Popova RV, Ruzhentsova TA, Khavkina DA, Chukhlyayev PV, Garbuzov AA, Meshkova NA. Gastrointestinal Tract Disorders in COVID-19 Infected Children. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2020;(3):154-157. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-3-154-157 (In Russian).
35. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1990 Jul 26;323(4):236-41. DOI: 10.1056/NEJM199007263230405
36. Cardinale V, Capurso G, Ianaro G, Gasbarrini A, Arcidiacono PG, Alvaro D. Intestinal permeability changes with bacterial translocation as key events modulating systemic host immune response to SARS-CoV-2: A working hypothesis. *Dig Liver Dis.* 2020 Dec;52(12):1383-1389. DOI: 10.1016/j.dld.2020.09.009
37. Chagnon F, Metz CN, Bucala R, Lesur O. Endotoxin-induced myocardial dysfunction: effects of macrophage migration inhibitory factor neutralization. *Circ Res.* 2005 May 27;96(10):1095-102. DOI: 10.1161/01.RES.0000168327.22888.4d
38. Дегтярёва ЕА. COVID-19, постковидный синдром и детское сердце. StatusPraesens. Педиатрия и неонатология. 2021;4(82):53-58. / Degtyareva EA. COVID-19, postkovidnyi sindrom i detskoe serdtse. *StatusPraesens. Pediatrya i neonatologiya.* 2021;4(82):53-58. (In Russian).
39. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
40. Cattaneo A, Haroon E, Su KP, Pariante CM. Why we do need a new gold open access journal called "Brain, Behavior, and Immunity – Health". *Brain Behav Immun.* 2020 Jan;83:1-2. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.09.014
41. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020 Jul;7(7):611-627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
42. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005 Oct 15;41(8):1089-96. DOI: 10.1086/444461
43. Karnik M, Beeraka NM, Uthaiha CA, Nataraj SM, Bettadapura ADS, Aliev G, et al. A Review on SARS-CoV-2-Induced Neuroinflammation, Neurodevelopmental Complications, and Recent Updates on the Vaccine Development. *Mol Neurobiol.* 2021 Sep;58(9):4535-4563. DOI: 10.1007/s12035-021-02399-6
44. Dubé M, Le Coupand A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43. *J Virol.* 2018 Aug 16;92(17):e00404-18. DOI: 10.1128/JVI.00404-18
45. Jasti M, Nalleballe K, Dandu V, Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol.* 2021 Jun;268(6):2007-2012. DOI: 10.1007/s00415-020-09950-w
46. Qin Y, Wu J, Chen T, Li J, Zhang G, Wu D, et al. Long-term microstructure and cerebral blood flow changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations. *J Clin Invest.* 2021 Apr 15;131(8):e147329. DOI: 10.1172/JCI147329
47. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint].* 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
48. Scott-Solomon E, Boehm E, Kuruvilla R. The sympathetic nervous system in development and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2021 Nov;22(11):685-702. DOI: 10.1038/s41583-021-00523-y
49. Mustafa HI, Fessel JP, Barwise J, Shannon JR, Raj SR, Diedrich A, et al. Dysautonomia: perioperative implications. *Anesthesiology.* 2012 Jan;116(1):205-15. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823db712
50. Дегтярева ЕА, Школьникова МА, Овсышер И, Макаров ЛМ, Шарыкин АС, Садыкова ДИ, и др. Сердце и спорт у детей и подростков: проблемы «взаи-

- модействия». М-Арт, 2011. / Degtyarova EA, Shkol'nikova MA, Ovsysher I, Makarov LM, Sharykin AS, Sadykova DI, i dr. Serdtse i sport u detei i podrostkov: problemy «vzaimodeistviya». М-Арт, 2011. (In Russian).
51. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis*. 2021 Oct;52(3):692-707. DOI: 10.1007/s11239-021-02549-6
 52. Scott-Solomon E, Boehm E, Kuruvilla R. The sympathetic nervous system in development and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2021 Nov;22(11):685-702. DOI: 10.1038/s41583-021-00523-y
 53. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Nov 15;8(11):156. DOI: 10.3390/jcdd8110156
 54. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021 Nov;235:102841. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102841
 55. Li H, Zhang G, Forsythe E, Okamoto LE, Yu X. Implications of Antimuscarinic Autoantibodies in Postural Tachycardia Syndrome. *J Cardiovasc Transl Res*. 2022 Apr;15(2):438-440. DOI: 10.1007/s12265-021-10167-z
 56. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol*. 2022 Feb; 269(2):587-596. DOI: 10.1007/s00415-021-10735-y
 57. Сафина АИ, Шарипова ОВ, Лутфуллин ИЯ, Наумова ОС, Даминова МА. Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;1:59-65. / Safina AI, Sharipova OV, Lutfullin IYa, Naumova OS, Daminova MA. Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2021;1:59-65. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-59-65 (In Russian).
 58. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. 2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf / Osobennosti klinicheskikh proyavlenii i lecheniya zaboлевaniya, vyzvannogo novoi koronavirusnoi infektsiei (COVID-19) u detei. 2020. Avialbe at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf (In Russian).
 59. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? *J Cardiovasc Dev Dis*. 2021 Nov 15;8(11):156. DOI: 10.3390/jcdd8110156
 60. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan;21(1):e63-e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896

Информация о соавторах:

Горелов Александр Васильевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
E-mail: zdn@pcr.ru
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Симоновская Хильда Юрьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
E-mail: hildas@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-6636-3371

Исаева Елена Петровна, заведующая детским консультативно-диагностическим центром Федерального научно-клинического центра детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России
E-mail: dora7474@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0927-0288

Куфа Мария Анатольевна, заместитель главного врача Детской клинической инфекционной больницы №6 Департамента здравоохранения г. Москвы, ассистент кафедры госпитальной педиатрии №2 Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
E-mail: masha_1980@list.ru
ORCID: 0000-0002-6077-4839

Кантемирова Марина Григорьевна, кандидат медицинских наук, заместитель директора медицинского института Российского университета дружбы народов, доцент кафедры педиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов (РУДН)
E-mail: kanteirova_mg@rudn.university
ORCID: 0000-0002-5153-0146

Александрова Светлана Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением магнитно-резонансной томографии отдела рентгенодиагностики, КТ и МРТ Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева
E-mail: svaleksandrova@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7795-9709

Барский Владимир Ильич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-рентгенолог Национального медицинского исследовательского центра здоровья детей
E-mail: woowka@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1267-1517

Закревский Алексей Сергеевич, заведующий отделением кардиологии Подольской городской детской больницы
E-mail: alexejdies0005@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7279-2436

Information about co-authors:

Aleksandr V. Gorelov, MD, PhD, DSc, corresponding member of RAS, Professor, head of the clinical department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance
E-mail: zdn@pcr.ru
ORCID: 0000-0001-9257-0171

Hilda Yu. Simonovskaya, MD, PhD, assistant in the Department of Pediatrics A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
E-mail: hildas@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-6636-3371

Elena P. Isaeva, Head of the Children's Consultative and Diagnostic Center, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Biomedical Agency of Russia
E-mail: dora7474@mail.ru
ORCID: 0000-0003-0927-0288

Maria A. Kufa, deputy chief doctor in the Children's Clinical Hospital for Infectious Diseases No 6, assistant in the Department of Hospital Pediatrics No 2, Pirogov Russian National Research Medical University
E-mail: masha_1980@list.ru
ORCID: 0000-0002-6077-4839

Marina G. Kanteirova, MD, PhD, deputy director of the Medical Institute of the People's Friendship University of Russia, Associate Professor in the Department of Pediatrics People's Friendship University of Russia
E-mail: kanteirova_mg@rudn.university
ORCID: 0000-0002-5153-0146

Svetlana A. Aleksandrova, MD, PhD, senior research fellow, head of the Department of Magnetic Resonance Imaging, X-ray Diagnostics, CT, and MRI Bakulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery
E-mail: svaleksandrova@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7795-9709

Vladimir I. Barskiy, MD, PhD, research fellow, radiologist National Medical Research Center for Children's Health
E-mail: woowka@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1267-1517

Alexej S. Zakrevskij, head of the Department of Cardiology Podolsk Children City Hospital
E-mail: alexejdies0005@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-7279-2436

Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения

Е.Б.Мильнер¹, Н.В.Евдокимова², В.П.Новикова², А.И.Хавкин³

¹Многопрофильная клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Российская Федерация;

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация;

³Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

Проблема избыточной массы тела у лиц молодого возраста в настоящее время особенно актуальна, так как именно в этой возрастной группе быстро увеличивается распространенность осложнений, ассоциированных с ожирением. Резко возрастают кардиоваскулярные риски. Наиболее распространенным осложнением тучности является метаболический синдром, когда ожирение протекает с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и инсулинорезистентностью.

Целью статьи было изучить риски развития кардиоваскулярной патологии у детей подросткового возраста с ожирением. Статья представляет собой обзор литературы. Использовались теоретические методы, такие как анализ, классификация, систематизация, обобщение литературных данных.

Независимо от возраста первым клиническим осложнением избыточного веса является АГ, степень и характер течения которой значительно влияют на дальнейший прогноз ожирения и определяют вероятность развития ранних сердечно-сосудистых осложнений. До 80% детей и подростков с ожирением имеют повышенное артериальное давление (АД). Каждый лишний килограмм приводит к росту систолического АД на 0,36 мм рт. ст., а диастолического – на 0,1 мм рт. ст., и по мере увеличения массы тела растет частота стабильной формы АГ. При наличии ожирения в 2–3 раза увеличивается риск развития ишемической болезни сердца, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий, с последующим развитием фатальных сердечно-сосудистых катастроф. Более высокая частота сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с ожирением, по-видимому, связана с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим воспалением. В последнее десятилетие наблюдается тенденция к «омоложению» ССЗ. Сердечно-сосудистая патология все чаще диагностируется уже в подростковом возрасте.

Заключение. Несмотря на актуальность проблемы, в педиатрической практике до сих пор не установлены единые клинико-метаболические маркеры поражения сердечно-сосудистой системы и не изучены особенности структурно-геометрической перестройки миокарда у пациентов с избыточным отложением жира.

Ключевые слова: кардиоваскулярные риски, сердечно-сосудистая патология, ожирение, метаболический синдром, подростковый период, пубертатный период, артериальная гипертензия

Для цитирования: Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 83–89. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89

Cardiovascular risks in obese adolescents

E.B.Milner¹, N.V.Evdokimova², V.P.Novikova², A.I.Khavkin³

¹Multidisciplinary Clinic «Scandinavia», Saint Petersburg, Russian Federation;

²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation;

³Academician Yu.E.Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

The problem of overweight in young people is highly relevant now, because the prevalence of obesity-related complications, including cardiovascular risks, is rapidly increasing. The most common complication of overweight is metabolic syndrome, when obesity is often associated with essential hypertension (EH), dyslipidemia and insulin resistance.

Objective. To analyze the risks of cardiovascular disorders in obese adolescents. This is a literature review, where we used theoretical methods, such as analysis, classification, systematization, and generalization of data.

In all age groups, the first clinical complication of obesity is EH, the degree and course of which significantly affect the obesity prognosis and determine the probability of early cardiovascular complications. Up to 80% of obese children and adolescents are found to have high blood pressure (BP). Each extra kilogram increases systolic BP by 0.36 mmHg and diastolic BP

Для корреспонденции:

Евдокимова Нина Викторовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

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

Телефон: (904) 707-0271

E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9812-6899

Статья поступила 12.08.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Nina V. Evdokimova, MD, PhD, Assistant, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University

Адрес: 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Phone: (904) 707-0271

E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-9812-6899

The article was received 12.08.2022, accepted for publication 28.10.2022

by 0.1 mmHg. The prevalence of EH increases with increasing body weight. Obese people are 2 to 3 times more likely to develop coronary heart disease caused by atherosclerotic lesions in the coronary arteries with subsequent fatal cardiovascular events. Higher incidence of cardiovascular diseases in obese patients is presumably associated with endothelial dysfunction and subclinical inflammation. Cardiovascular disorders became more prevalent in young people over the last decade. They are often diagnosed in adolescence.

Conclusion. Despite the significance of this healthcare problem, no universal clinical and metabolic markers of cardiovascular damage have been identified so far. The structural and geometric rearrangement of the myocardium in obese patients have not been sufficiently studied.

Key words: cardiovascular risks, cardiovascular pathology, obesity, metabolic syndrome, adolescence, puberty, essential hypertension

For citation: Milner E.B., Evdokimova N.V., Novikova V.P., Khavkin A.I. Cardiovascular risks in obese adolescents. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 83–89. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-83-89

Важным показателем, отражающим здоровье популяции, является здоровье детского населения. В настоящее время как зарубежные, так и отечественные исследования свидетельствуют об отрицательной тенденции в состоянии здоровья подрастающего поколения. Отмечают снижение физической активности детей, увеличение умственной нагрузки в процессе учебы, изменение характера питания, ухудшение экологической обстановки в местах проживания [1].

Высокая распространенность избыточного веса и ожирения, которые являются основными факторами риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения. В России от лишнего веса страдает половина взрослого населения, а ожирением болен каждый четвертый человек. По данным Роспотребнадзора, всего лишь за пять лет, с 2013 по 2018 г., число больных увеличилось почти вдвое, причем особенно быстро растут темпы ожирения у детей. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. в России будет 2,5 млн детей и подростков, страдающих от ожирения [2].

Проблема избыточной массы тела у лиц молодого возраста в настоящее время особенно актуальна, так как именно в этой возрастной группе быстро увеличивается распространенность осложнений, ассоциированных с ожирением (сахарный диабет 2-го типа (СД2), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)), входящих в группу метаболического синдрома (МС) [3].

В организме человека ожирение нарушает деятельность практически всех органов и систем, приводя к развитию большого числа различных заболеваний и патологических симптомов. По мере прогрессирования ожирение становится источником дополнительных материальных затрат не только для самого индивидуума, но и для общества в целом. Кроме того, после поправки на значимые материнские и социально-демографические факторы показано, что расходы здравоохранения на лечение и реабилитацию детей с ожирением в 1,62 раза выше, чем при организации медицинской помощи детям, имеющим нормальный вес. Прежде всего это связано с формированием ранних осложнений данной патологии, таких как болезни ССС, СД2, болезни костно-мышечного аппарата и т.п. [4].

Растущая распространенность детского ожирения, которое часто ассоциировано с факторами кардиометаболиче-

ского риска, стала серьезной глобальной проблемой здравоохранения [5].

Ожирение является гетерогенным заболеванием, в формировании которого участвуют многие факторы, в том числе перинатальные, генетические, внешнесредовые (характер питания, пищевое поведение, образ жизни, уровень физической активности), нейроэндокринные и пр. Однако до сих пор не определены ведущие факторы, влияющие на которые можно было бы прогнозировать развитие ожирения и предупредить его.

Цель. Изучить риски развития кардиоваскулярной патологии у детей подросткового возраста с ожирением.

Статья представляет собой обзор литературы. Использовались теоретические методы, такие как анализ, классификация, систематизация, обобщение литературных данных.

Ожирение – это группа наследственных и приобретенных болезней, общим для которых является избыточное накопление жировой ткани в организме [6]. Согласно классификации В.А.Петерковой, О.В.Васюковой, выделяют простое ожирение (конституционально-экзогенное), связанное с избыточным поступлением калорий в условиях гиподинамии и наследственной предрасположенности; гипоталамическое, формирующееся при наличии и лечении опухолей гипоталамуса и ствола мозга, травмах черепа или вследствие лучевой терапии опухолей головного мозга и гемобластозов; ожирение при нейроэндокринных болезнях, а также моногенные и синдромальные формы ожирения. Основной причиной развития ожирения является нарушение равновесия между поступлением в организм энергии с пищей и энергозатратами организма. Поддерживают энергетическое равновесие центры голода и насыщения, находящиеся в области гипоталамуса, который, включая быстрое окисление жира при его повышенном потреблении, не допускает его депонирования. Также важную роль в регуляции энергетического гомеостаза играет и множество внешних и внутренних факторов, которые, начав свое влияние в раннем возрасте, в дальнейшем прогрессируют и способствуют развитию ожирения у взрослых [7].

Существует мнение, что критическими для развития ожирения являются несколько периодов [8]. На первом году жизни излишнее кормление ребенка приводит к гиперплазии адипоцитов. При своевременной и адекватной коррекции рациона и режима питания в этот период существует высокая вероятность благоприятного исхода. В возрасте 5–7 лет ожирение может носить рецидивирующий характер,

часто бывает стойким и предполагает постоянное ожирение во взрослом возрасте, т.к. в этот период избыточное число адипоцитов не уменьшается, а создается резерв для жировых депо. Превалирующее большинство подростков, имеющих избыточную массу тела, сохраняют ее и во взрослом возрасте. Данная предрасположенность во многом обусловлена перестройкой нейроэндокринной системы, связанной с половым созреванием [9].

Наиболее распространенным осложнением тучности является МС, когда ожирение протекает с артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией и инсулинорезистентностью (ИР) [10]. В возникновении ИР у детей с ожирением достоверные риски – относительный и атрибутивный – регистрируются при двухлетнем стаже болезни и высоких цифрах антропометрических показателей: избыточная масса тела – индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², сагиттальный абдоминальный диаметр >20 см, окружность талии >94 см у мальчиков и >80 см у девочек. Формирование различных вариантов АГ у подростков с избытком массы тела и ожирением, наряду с дислипидемией и урикемией, характеризуется дисбалансом продукции адипокинов / гиперлептинемией в сочетании с гипoadипонектинемией, наиболее выраженными при стабильной АГ. У детей и подростков с ожирением изменения, выявленные при оценке суточного мониторинга систолического и диастолического артериального давления (АД) (ригидность сосудистой стенки, возрастание скорости пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса, превалирование non-dipper & night-peaker), в сочетании с гиперсимпатикотонией являются звеньями в формировании АГ. С возрастом и по мере увеличения стажа болезни нарастает вероятность развития осложнений со стороны ССС – гипертрофия миокарда желудочка, стабильная АГ, эндотелиальная дисфункция, ангиопатия сетчатки [5].

Ожирение в детском возрасте влияет на непосредственные и долгосрочные риски для здоровья. Ожирение в детстве связано с величиной массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у взрослых, а наличие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) в детском возрасте сильно и независимо коррелирует с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью во взрослом состоянии. В мета-анализе 63 исследований, проведенных в 23 странах, включающих данные 49 220 детей 5–15 лет, констатировано значительное увеличение ММЛЖ и отношения ММЛЖ к росту у детей с ожирением [11].

При развитии ожирения у детей отмечается относительный рост всех компонентов тела, в особенности жировой массы (ЖМ). Со стороны ММЛЖ отмечается опережающий рост по отношению к активной клеточной массе и жидкостным секторам. Несмотря на развивающуюся ГЛЖ, соотношение массы миокарда и ЖМ резко изменено в сторону «дефицита» массы миокарда. При развитии ожирения у детей не наблюдается признаков ретенции воды, и развитие ГЛЖ у детей при ожирении не связано с увеличением нагрузки объемом и обусловлено, по-видимому, негемодинамическими факторами, среди которых можно предположить повышение активности симпатoadреналовой системы, повышение вязкости крови, а также воздействие факторов, продуцируемых избыточной ЖМ [11].

Хорошо известна связь ожирения с такими видами патологии, как ССЗ и их осложнения, СД, апноэ во сне, бронхи-

альная астма [12]. Ожирение в детском возрасте широко распространено во всех развитых странах и создает высокий риск развития полного МС у лиц молодого возраста. Избыточный вес и ожирение в детстве увеличивают риск ожирения во взрослом возрасте и связаны с поражением органов-мишеней, прежде всего – ССС и почек. Высокий ИМТ у детей и подростков ассоциирован с преждевременной смертью от коронарных катастроф у взрослых.

Ожирение в детском возрасте тесно связано с эндотелиальной дисфункцией: первой, еще обратимой стадией атеросклероза. Развитие новых технологий позволило оценивать дисфункцию эндотелия *in vivo* и выявлять первые изменения на пути развития атеросклероза [13].

Эндотелиальный слой расположен на границе между циркулирующей кровью и гладкомышечными клетками сосуда. В ответ на стимуляцию в виде увеличивающегося кровяного потока происходит активация фосфоинозитол-3-киназы (p13K), что вызывает фосфорилирование оксида азота (No). Оксид азота расслабляет гладкие мышцы сосуда; он является главным регулятором сосудистого тонуса. Кроме того, здоровый эндотелий действует как атеропротектор, он предотвращает агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток и адгезию и диапедезис лейкоцитов через сосудистую стенку [14].

Независимо от возраста первым клиническим осложнением избыточного веса является АГ, степень и характер течения которой значительно влияют на дальнейший прогноз ожирения и определяют вероятность развития ранних сердечно-сосудистых осложнений [15].

Многочисленные исследования по выявлению причин развития АГ у взрослых показали, что формирование их происходит в детском и подростковом возрасте, в процессе принимают участие нейрогенные и гуморальные механизмы регуляции ССС [16]. Наиболее предрасположены к развитию АГ дети препубертатного и пубертатного возраста, что во многом определяется свойственной этим возрастным периодам вегетативными дисфункциями. До 80% детей и подростков с ожирением имеют повышенное АД. По данным И.В.Трушкиной, каждый лишний килограмм приводит к росту систолического АД на 0,36 мм рт. ст., а диастолического – на 0,1 мм рт. ст., и по мере увеличения массы тела растет частота стабильной формы АГ. Среди школьников с ПМТ и ожирением, ИМТ которых превышает 95-й процентиль, распространенность АГ достигает 30%. При обследовании 126 детей 8–13 лет с повышенной массой тела (ПМТ) в Испании распространенность сочетания ожирения и АГ составила 20%, МС был выявлен у 30% обследованных [8].

Повышенное АД является одним из наиболее важных факторов риска инсультов и других цереброваскулярных заболеваний, ишемической болезни сердца (ИБС), сердечной недостаточности, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, заболеваний периферических артерий [17].

У детей и подростков с ожирением изменения, выявленные при оценке суточного мониторинга систолического и диастолического АД в сочетании с гиперсимпатикотонией, являются важными звеньями в формировании АГ [18]. По мере увеличения стажа болезни и возраста нарастает вероятность развития таких осложнений, как стабильная АГ,

гипертрофия миокарда желудочка, эндотелиальная дисфункция и ангиопатия сетчатки [19]. Механизмы, обуславливающие взаимосвязь между АГ и ожирением, сложны и разнообразны. ИР и гиперинулиемия вызывают ряд неблагоприятных гемодинамических изменений, способствующих повышению уровня АД и развитию АГ при ожирении не только у взрослых, но и у детей. При АГ, ассоциированной с ИР, наблюдается увеличение ММЛЖ, что сопровождается изменением геометрии сердца. ГЛЖ является наиболее важным и частым симптомом поражения органов-мишеней при АГ. В последние годы все большее внимание уделяется значению эндотелиальной дисфункции в прогрессировании АГ.

Появление эндотелиальной дисфункции со временем приводит к процессу ремоделирования сосудистой стенки, которое сопровождается утолщением комплекса интима-медиа, что в дальнейшем ведет к снижению упруго-эластических свойств магистральных и периферических артерий. Важную роль при этом играет гиперхолестеринемия [20]. Структурная перестройка сосудистой стенки, которая возникает в ответ на гемодинамическую перегрузку, ИР, повышение АД, способствует атеросклеротическому поражению интимы артерий. Доказано, что первые сосудистые изменения, связанные с атеросклеротическим процессом, появляются уже в детском возрасте в виде обратимого латентного накопления общего холестерина и его продуктов в интима крупных артерий, и почти 20% детей и подростков (независимо от массы тела) имеют поражение коронарных артерий атеросклеротическими бляшками [20, 21].

В последнее время пристальное внимание исследователей [22–24] привлечено к органам-мишеням, которые наиболее подвержены воздействию высокого АД. Проблема исследования ССС для выявления структурно-функциональных нарушений, определения прогноза заболевания и разработки индивидуальной схемы лечения особенно актуальна в педиатрической практике [15]. У детей с ожирением и МС особое значение приобретает оценка механических свойств сосудов: жесткости, растяжимости и податливости их стенки [25]. Поражение сосудов при АГ на фоне ожирения характеризуется функциональными и структурными изменениями: дисфункцией эндотелия, утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий, увеличением жесткости крупных артерий. Современные исследования показывают, что повышение ригидности аорты, оцениваемое по степени увеличения в ней скорости распространения пульсовой волны, является независимым прогностическим фактором риска сердечно-сосудистых осложнений [8].

При ожирении нередко наблюдается дефицит витамина D. Механизмы взаимоотношений дефицита витамина D и сердечно-сосудистых рисков связаны с функциональными последствиями воздействия витамина D на рецепторы клеток сосудистого эндотелия, кардиомиоцитов, клеток гладких мышц кровеносных сосудов, моноцитов, фагоцитов. Прямое влияние на артериальную стенку витамина D может защитить от атеросклероза путем уменьшения поглощения холестерина макрофагами и формирования пенистых клеток, уменьшения пролиферации клеток гладких мышц кровеносных сосудов и снижения экспрессии молекул адгезии в эндотелиальных клетках [26].

Многочисленные публикации отечественных и зарубежных авторов указывают на то, что при ожирении в организме пациентов происходит стимуляция процессов свободнорадикального окисления (СРО). Возникающий в результате этого оксидативный стресс выступает в качестве одного из патогенетических звеньев ожирения, определяющих формирование глубоких перестроек со стороны обмена веществ и механизмов его регуляции в тканях внутренних органов. Согласно существующим представлениям, причиной стимуляции свободнорадикальных процессов при ожирении является понижение мощности систем антиоксидантной защиты в организме больных. СРО является одним из ведущих факторов развития ССЗ [27].

Ожирение детей можно рассматривать как семейное заболевание. Особого внимания требуют дети, имеющие родственников с факторами МС, матери которых имели осложненное угрозой невынашивания, артериальной гипертензией течение беременности и аборт в анамнезе, раннее искусственное вскармливание. Очевидно, что пациенты с ожирением демонстрируют значительную наследственную отягощенность по основным компонентам МС и достоверно чаще испытывают воздействие гиподинамии, избыточного гиперкалорийного питания, потенцирующих развитие и прогрессию ожирения, а следовательно, и МС. Кроме того, независимо от степени ожирения у детей наблюдается гиперсимпатикотонический тип реагирования нервной системы, что может являться дополнительным фактором формирования АГ как одного из компонентов МС [28].

При наличии ожирения в 2–3 раза увеличивается риск развития ИБС, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий, с последующим развитием фатальных сердечно-сосудистых катастроф. Более высокая частота ССЗ у пациентов с ожирением, по-видимому, связана с эндотелиальной дисфункцией и субклиническим воспалением [29].

Согласно литературным данным, абдоминальное ожирение сопровождается уменьшением эндотелий-зависимой вазодилатации даже в отсутствие установленных факторов риска ССЗ [30].

Эндотелиальная дисфункция обладает высоким прогностическим значением в отношении риска развития серьезных сердечно-сосудистых событий и летального исхода. Помимо эндотелиальной дисфункции, раннее развитие атеросклероза при ожирении также, вероятно, связано с жесткостью сосудов и воспалением их стенки. Жировая ткань в настоящее время рассматривается в качестве ключевого органа в отношении избыточного количества пищевых липидов, которые определяют, будет ли организм поддерживать нормальный гомеостаз (метаболически здоровое ожирение) или возникнет состояние воспаления, ИР с неблагоприятными последствиями для ССС. При ожирении, особенно висцеральном, происходят различные изменения в структуре и функции жировой ткани, которая в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, способствующий взаимодействию с жизненно важными органами и тканями, такими как мозг, печень, скелетные мышцы, сердце и кровеносные сосуды [17, 31, 32–34].

Заключение

Факторами риска развития ССЗ у подростков с ожирением являются: повышенное систолическое и диастолическое АД, вегетативная дисфункция, в частности гиперсимпатикотонический тип реактивности, дислипидемия, ИР и гиперинсулинемия, эндотелиальная дисфункция, гипертрофия миокарда левого желудочка, дефицит витамина D [35, 36]. Наличие этих факторов определяет необходимость тщательного мониторинга состояния ССС у данной категории детей, что будет способствовать их ранней диагностике и своевременной коррекции.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Литература

- Грицинская ВЛ, Новикова ВП, Гладкова ВС. Антропометрические показатели детей 8–14 лет в трех городах России. Экология человека. 2020;27(11):38-8. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-38-45
- Сваровская АВ, Гарганеева АА. Антропометрические индексы ожирения и кардиометаболический риск: есть ли связь? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(4):114-121. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2746
- Куприенко НБ, Смирнова НН. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей. Артериальная гипертензия. 2015;21(1):48-58. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-48-58
- Романица АИ, Поляков ВМ, Погодина АВ, Мяснищев НА, Климкина ЮН, Рычкова ЛВ. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2020;5(6):179-8. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.21
- Машанская АВ, Рычкова ЛВ, Бугун ОВ, Погодина АВ, Власенко АВ. Интервальные гипоксические тренировки в реабилитации подростков с ожирением и коморбидной артериальной гипертензией. Вестник физиотерапии и курортологии. 2019;1:119.
- Грицинская ВЛ, Цаллагова РБ, Макоева ФК. Динамика физического развития школьников Санкт-Петербурга: лонгитудинальное исследование. Ученые записки университета им. П.Ф.Лесгафта. 2020;8(186):93-96. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96
- Посохова НВ, Болотова НВ. Ожирение как фактор формирования артериальной гипертензии у детей и подростков. Педиатрия. Журнал им. Н.Г.Спирянского. 2015;94(5):127-131.
- Zheng J, Ye P, Xiao WK, Luo LM, Wu HM. [Correlations between different obese indexes and arterial stiffness among populations at the community level]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2011 May;32(5):465-8.
- Евдокимова ЕЮ, Попова УЮ. Ожирение у детей. Маркеры метаболического синдрома у детей. Вестник совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. 2017;2(17):16-4.
- Болотова НВ, Посохова НВ, Новикова ЕП, Дронова ЕГ, Евсеева ЕА. Состояние сосудистой стенки у детей и подростков с метаболическим синдромом. Проблемы эндокринологии. 2014;60(2):8-12. DOI: 10.14341/probl20146028-12
- Джумагазиев АА, Безрукова ДА, Богданьянц МВ, Орлов ФВ, Райский ДВ, Акмаева ЛМ, и др. Проблема ожирения у детей в современном мире: реалии и возможные пути решения. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(3):250-256. DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1561
- Кедринская АГ, Куприенко НБ, Образцова ГИ, Леонова ИА. Изменения композитного состава тела у детей с ожирением и развитие гипертрофии левого желудочка сердца. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020;4:52-56. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200497
- Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, Apovian CM, Cacicedo JM, Gokce N, et al. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. J Lipid Res. 2012 Apr;53(4):792-801. DOI: 10.1194/jlr.P022905
- Данилюк ЛВ, Погодина АВ, Рычкова ЛВ. Жесткость артериальных сосудов: основные детерминанты, методы оценки и связь с ожирением у детей (обзор литературы). Acta Biomedica Scientifica. 2017;5(1):106-110. DOI: 10.12737/article_59e85cdc033e93.89915718
- Смирнова НН, Куприенко НБ, Жестянникова ЕИ. Эндотелиальная дисфункция при ожирении у детей. Медицина: теория и практика. 2019;4(2):35-41.
- Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. Curr Obes Rep. 2015 Sep;4(3):363-70. DOI: 10.1007/s13679-015-0169-4
- Данилюк ЛВ, Погодина АВ, Рычкова ЛВ, Машанская АВ. Предикторы формирования гипертензивного ответа на физическую нагрузку у подростков с ожирением. Acta biomedica scientifica. 2016;5(111):9-14.
- Бойцов СА, Погосова НВ, Бубнова МГ, Драпкина ОМ, Гаврилова НЕ, Еганян РА, и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
- Куприенко НБ, Смирнова НН. Распространенность повышенного артериального давления у школьников Санкт-Петербурга по данным электронных протоколов аппаратно-программного комплекса диспансерного осмотра. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):193-205. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205
- Sonntag D, Ali S, De Bock F. Lifetime indirect cost of childhood overweight and obesity: A decision analytic model. Obesity (Silver Spring). 2016 Jan;24(1):200-6. DOI: 10.1002/oby.21323
- Кедринская АГ, Куприенко НБ, Образцова ГИ, Леонова ИА. Структурные изменения сердца и антропометрические маркеры ремоделирования миокарда при избыточной массе тела и ожирении у детей. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):570-580. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580
- Самойлова ЮГ, Ворожцова ИН, Олейник ОА, Дираева НМ, Денисов НС. Субклинические маркеры кардиометаболического риска у детей и подростков с ожирением. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2020;35(3):32-37. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37
- Hernandez DC, Pressler E. Gender disparities among the association between cumulative family-level stress & adolescent weight status. Prev Med. 2015 Apr;73:60-6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.01.013
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003 May;34(5):1203-6. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
- Pan L, Li X, Feng Y, Hong L. Psychological assessment of children and adolescents with obesity. J Int Med Res. 2018 Jan;46(1):89-97. DOI: 10.1177/0300060517718733
- Махсудова ХФ, Султанова ФХ. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы у детей с ожирением. Re-health Journal. 2020;2-3(7):43-47. DOI: 10.24411/2181-0443/2020-10120

27. Hayes A, Chevalier A, D'Souza M, Baur L, Wen LM, Simpson J. Early childhood obesity: Association with healthcare expenditure in Australia. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Aug;24(8):1752-8. DOI: 10.1002/oby.21544
28. Куприенко НБ, Смирнова НН. Витамин D, ожирение и риск кардиоренальных нарушений у детей. *Артериальная гипертензия*. 2015;21(1):48-58. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-48-58
29. Бекезин ВВ. Окислительный стресс на фоне ожирения – ранний маркер метаболического синдрома у детей и подростков. *Смоленский медицинский альманах*. 2016;3:6-13.
30. Хавкин АИ, Новикова ВП, Матальгина ОА, Завьялова АН. Аллергия и ожирение: выявление общих звеньев патогенеза как основа стратегии адекватной терапии. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(4):59-66. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66
31. Filler G, Rayar MS, da Silva O, Buffo I, Pepelassis D, Sharma AP. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):483-8. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1
32. Zheng J, Ye P, Xiao WK, Luo LM, Wu HM. [Correlations between different obese indexes and arterial stiffness among populations at the community level]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2011 May;32(5):465-8.
33. Смирнова НН, Хавкин АИ, Новикова ВП, Куприенко НБ, Белозерцева ВН, Жестяникова ЕИ. Состав грудного молока при ожирении матери: влияние на развитие ребенка. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):167-176. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176
34. Мильнер ЕБ, Похлебкина АА, Леонова ИА, Хавкин АИ. Роль нейтрофического фактора головного мозга в генезе ожирения. *Вопросы практической педиатрии*. 2021;16(1):58-63. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-58-63
35. Хавкин АИ, Рындина ЕС, Комарова ОН. Современные представления о морбидном ожирении у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии*. 2018; 16(1):49-54. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-49-54
36. Смирнова НН, Куприенко НБ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Возможности и перспективы использования нутрицевтиков в лечении ожирения у детей и подростков. *Вопросы диетологии*. 2022;12(2):31-41. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-2-31-41
8. Zheng J, Ye P, Xiao WK, Luo LM, Wu HM. [Correlations between different obese indexes and arterial stiffness among populations at the community level]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2011 May;32(5):465-8.
9. Evdokimova EYu, Popova UYu. Obesity in children. *Metabolic syndrome markers. Vestnik soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoi oblasti*. 2017;2(17):16-4. (In Russian).
10. Bolotova NV, Posokhova NV, Novikova EP, Dronova EG, Evseeva EA. The state of the vascular system in the children and adolescents presenting with metabolic syndrome. *Problems of Endocrinology (Problemi endocrinologii)*. 2014;60(2): 8-12. DOI: 10.14341/probl20146028-12 (In Russian).
11. Dzhumagaziev AA, Bezrukova DA, Bogdanyants MV, Orlov FV, Raysky DV, Akmayeva LM, et al. Obesity in children in the modern world: realities and possible solutions. *Current Pediatrics (Voprosy Sovremennoi Pediatrii)*. 2016;15(3):250-256. DOI: 10.15690/vsp.v15i3.1561 (In Russian).
12. Kedrinskaya AG, Obratsova GI, Kuprienko NB, Leonova IA. Ompnent changes of body composition in children with obesity and the development of the left ventricle hypertrophy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2020;4:52-56. DOI: 10.26442/26586630.2020.4.200497 (In Russian).
13. Xu XJ, Gauthier MS, Hess DT, Apovian CM, Cacicedo JM, Gokce N, et al. Insulin sensitive and resistant obesity in humans: AMPK activity, oxidative stress, and depot-specific changes in gene expression in adipose tissue. *J Lipid Res*. 2012 Apr;53(4):792-801. DOI: 10.1194/jlr.P022905
14. Danilyuk LV, Pogodina AV, Rychkova LV. Arterial stiffness: basic determinants, methods of assessment, and the connection with obesity in children (literature review). *Acta biomedica scientifica*. 2017;5(1):106-110. DOI: 10.12737/article_59e85cdc033e93.89915718 (In Russian).
15. Smirnova NN, Kuprienko NB, Gestjannikova EI. Endothelial dysfunction in obese children. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(2):35-41. (In Russian).
16. Williams EP, Mesidor M, Winters K, Dubbert PM, Wyatt SB. Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Curr Obes Rep*. 2015 Sep;4(3):363-70. DOI: 10.1007/s13679-015-0169-4
17. Danilyuk LV, Pogodina AV, Rychkova LV, Mashanskaya AV. Predictors of exaggerated blood pressure response to aerobic exercise in obese adolescents. *Acta biomedica scientifica*. 2016;5(111):9-14. (In Russian).
18. Boitsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Eganyan RA, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122 (In Russian).
19. Kuprienko NB, Smirnova NN. Prevalence of high blood pressure among school-aged children in St Petersburg based on the electronic database of the regular preventive medical examination. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2018;24(2):193-205. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-2-193-205 (In Russian).
20. Sonntag D, Ali S, De Bock F. Lifetime indirect cost of childhood overweight and obesity: A decision analytic model. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Jan;24(1):200-6. DOI: 10.1002/oby.21323
21. Kedrinskaya AG, Kuprienko NB, Obratsova GI, Leonova IA. Left ventricular structural changes and anthropometric markers of myocardial remodeling in overweight and obese children. *Arterial'naya gipertenziya*. 2018;24(5):570-580. DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-5-570-580 (In Russian).
22. Samoilova JaG, Vorozhtsova IN, Oleynik OA, Diraeva NM, Denisov NS. Subclinical markers of cardiometabolic risk in obese children and adolescents. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(3):32-37. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-3-32-37 (In Russian).
23. Hernandez DC, Pressler E. Gender disparities among the association between cumulative family-level stress & adolescent weight status. *Prev Med*. 2015 Apr; 73:60-6. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.01.013

References

1. Gritsinskaya VL, Novikova VP, Gladkaya VS. Anthropometric characteristics of 8–14 years old children in three Russian cities. *Ekologiya cheloveka (Human Ecology)*. 2020;27(11):38-8. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-11-38-45 (In Russian).
2. Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Anthropometric obesity indices and cardiometabolic risk: is there an association? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):114-121. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2746 (In Russian).
3. Kuprienko NB, Smirnova NN. Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21(1):48-58. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-48-58 (In Russian).
4. Romanitsa AI, Polyakov VM, Pogodina AV, Myasishchev NA, Klimkina YuN, Rychkova LV. Obese adolescent: social and psychological portrait. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2020;5(6):179-8. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.6.21 (In Russian).
5. Mashanskaya AV, Rychkova LV, Bugun OV, Pogodina AV, Vlasenko AV. Interval'nye gipoksicheskie trenirovki v reabilitatsii podrostkov s ozhireniem i komorbidnoi arterial'noi gipertenziei. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2019;1:119. (In Russian).
6. Gritsinskaya VL, Tsallagova RB, Makoeva FK. Dynamics of physical development of St. Petersburg schools: longitudinal study. *Uchenye zapiski universiteta im. P.F.Lesgafta*. 2020;8(186):93-96. DOI: 10.34835/issn.2308-1961.2020.8.p92-96 (In Russian).
7. Posokhova NV, Bolotova NV. Obesity as a forming factor of arterial hypertension in children and adolescents. *Pediatrics Journal named after G.N.Speransky*. 2015;94(5):127-131. (In Russian).

24. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003 May;34(5):1203-6. DOI: 10.1161/01.STR.0000065428.03209.64
25. Pan L, Li X, Feng Y, Hong L. Psychological assessment of children and adolescents with obesity. *J Int Med Res*. 2018 Jan;46(1):89-97. DOI: 10.1177/0300060517718733
26. Makhsudova KhF, Sultanova FK. Risk factors of the cardiovascular system in obsessed children. *Re-health journal*. 2020;2-3(7):43-47. DOI: 10.24411/2181-0443/2020-10120 (In Russian).
27. Hayes A, Chevalier A, D'Souza M, Baur L, Wen LM, Simpson J. Early childhood obesity: Association with healthcare expenditure in Australia. *Obesity (Silver Spring)*. 2016 Aug;24(8):1752-8. DOI: 10.1002/oby.21544
28. Kuprienko NB, Smirnova NN. Vitamin D, obesity and cardiorenal risk in children. *Arterial'naya gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2015;21(1):48-58. DOI: 10.18705/1607-419X-2015-21-1-48-58 (In Russian).
29. Bekezin VV. Oxidative stress associated with obesity, an early marker of metabolic syndrome in children and adolescents. *Medical Almanac*. 2016;3:6-13. (In Russian).
30. Khavkin AI, Novikova VP, Matalygina OA, Zavyalova AN. Allergy and obesity: identification of common links of pathogenesis as the basis of an adequate therapy strategy. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(4):59-66. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-4-59-66
31. Filler G, Rayar MS, da Silva O, Buffo I, Pepelassis D, Sharma AP. Should prevention of chronic kidney disease start before pregnancy? *Int Urol Nephrol*. 2008;40(2):483-8. DOI: 10.1007/s11255-007-9328-1
32. Zheng J, Ye P, Xiao WK, Luo LM, Wu HM. [Correlations between different obese indexes and arterial stiffness among populations at the community level]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2011 May;32(5):465-8.
33. Smirnova NN, Khavkin AI, Novikova VP, Kuprienko NB, Belozertseva VN, Zhestyannikova EI. Composition of breast milk in obese mothers and its impact on the infant's development. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022;17(1):166-176. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-1-167-176 (In Russian).
34. Milner EB, Pokhlebkina AA, Leonova IA, Khavkin AI. Role of the brain neutrophilic factor in the genesis of obesity. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2021;16(1):58-63. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-58-63 (In Russian).
35. Khavkin AI, Ryndina ES, Komarova ON. Current views on morbid obesity in children and adolescents. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018;16(1): 49-54. DOI: 10.20953/1727-5784-2018-1-49-54 (In Russian).
36. Smirnova NN, Kuprienko NB, Novikova VP, Khavkin AI. Opportunities and prospects for the use of nutraceuticals in the treatment of obesity in children and adolescents. *Vopr. dietol. (Nutrition)*. 2022;12(2):31-41. DOI: 10.20953/2224-5448-2022-2-31-41 (In Russian).

Информация о соавторах:

Мильнер Евгения Борисовна заместитель главного врача поликлиники по педиатрии многопрофильной клиники «Скандинавия»
E-mail: milner-eb@avaclinic.ru
ORCID 0000-0002-2427-7106

Новикова Валерия Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Хавкин Анатолий Ильич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии, гепатологии и абдоминальной хирургии Научно-исследовательского клинического института детства Минздрава Московской области; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Information about co-authors:

Evgeniya B. Milner, deputy chief physician clinics for pediatrics of the Multidisciplinary Clinic "Scandinavia"
E-mail: milner-eb@avaclinic.ru
ORCID 0000-0002-2427-7106

Valeria P. Novikova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University
E-mail: novikova-vp@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0992-1709

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery, Research Clinical Institute of Childhood, Ministry of Health of the Moscow Region; Professor, Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University
E-mail: gastropedclin@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7308-7280

Издательство «Династия» выпускает научно-практический журнал Национального научного общества инфекционистов «Инфекционные болезни»

Главный редактор

академик РАН, профессор **В.В.Малеев**
советник директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Заместители главного редактора

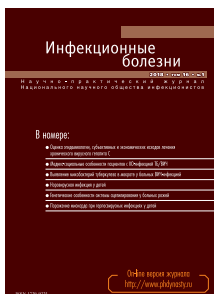
академик РАН, профессор **А.В.Горелов**
заместитель директора по научной работе Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

академик РАН, профессор **В.В.Покровский**
руководитель специализированного научно-исследовательского отдела эпидемиологии и профилактики СПИД Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Журнал ориентирован на широкий круг специалистов – инфекционистов, терапевтов, участковых и семейных врачей, педиатров, научных работников, преподавателей ВУЗов, организаторов здравоохранения. На страницах журнала обсуждаются проблемы этиологии, патогенеза, клинических проявлений инфекционных заболеваний, новых средств и методов их диагностики, профилактики и лечения (включая антибактериальную и противовирусную терапию, использование иммуноглобулинов и интерферонов, а также интенсивную терапию неотложных состояний).

Журнал индексируется в международной реферативной базе данных Scopus, Ulrich's Periodicals Directory и в Российском индексе научного цитирования. Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК.

Адрес: 119019, Москва, Г-19, а/я 229, Издательство «Династия». тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: red@phdynasty.ru
По вопросам подписки обращаться: тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: podpiska@phdynasty.ru
Отдел рекламы: тел.: (495) 517-7055, тел./факс: (495) 660-6004, e-mail: reklama@phdynasty.ru



Инновационный подход к комплексной диагностике внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей

Ю.П.Васильева¹, Н.В.Скрипченко^{1,2}, А.В.Климкин¹, М.А.Бедова¹, О.А.Левина¹

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

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель. Разработка способа комплексной структурно-функциональной неинвазивной диагностики стадий внутричерепной гипертензии (ВЧГ) при менингите, энцефалите у детей в остром периоде заболевания.

Пациенты и методы. Приводятся результаты обследования 115 пациентов в возрасте с 1 мес. до 17 лет. Методы: нейросонография (НСГ), транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС), ультразвуковое исследование зрительного нерва (УЗИ ЗН), осмотр офтальмологом глазного дна. Предложен комплексный структурно-функциональный способ диагностики стадии ВЧГ, который проводится в первые сутки при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии всем пациентам при подозрении на нейроинфекцию и включает проведение НСГ, ТКДС, УЗИ ЗН, осмотр глазного дна. ВЧГ в стадии компенсации: по НСГ четкие контуры ствола головного мозга, боковые желудочки от 12 до 16 мм, размер диастаз кость–мозг от 1 до 4 мм; систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии по ТКДС от 60 до 180 см/с, по венам Розенталя от 10 до 20 см/с, индекс резистентности в артериях до 0,8, в венах до 0,5; толщина ЗН у детей в возрасте 1 мес. – 5 лет до 5,5 мм, в возрасте 5–17 лет до 5,8 мм; расширение вен на глазном дне. ВЧГ в стадии декомпенсации: деформация рисунка ствола головного мозга, боковые желудочки до 11 мм, размер диастаз кость–мозг <1 мм; по ТКДС систолическая скорость кровотока по средней мозговой артерии до 60 см/с, по венам Розенталя до 10 см/с, паттерн реверберации; толщина ЗН $6,5 \pm 0,43$ мм с потерей четкости контуров ЗН; застой диска ЗН на глазном дне.

Представлены клинические примеры, отражающие эффективность применения разработанной диагностической тактики, а также комплексной терапии в острый период заболевания, включающей внутривенное введение цитофлавина, обладающего многофакторным действием на улучшение мозговой гемодинамики и метаболизма.

Ключевые слова: внутричерепная гипертензия, дети, дуплекс, зрительный нерв, менингит, нейросонография, ультразвук, энцефалит, цитофлавин

Для цитирования: Васильева Ю.П., Скрипченко Н.В., Климкин А.В., Бедова М.А., Левина О.А. Инновационный подход к комплексной диагностике внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 90–100. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-90-100

Novel approach to comprehensive diagnosis of intracranial hypertension in children with neuroinfections

Yu.P.Vasilieva¹, N.V.Skripchenko^{1,2}, A.V.Klimkin¹, M.A.Bedova¹, O.A.Levina¹

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

²Saint-Petersburg Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Objective. To develop an algorithm of structural and functional non-invasive diagnosis of different stages of intracranial hypertension (ICH) in children with acute meningitis and encephalitis.

Patients and methods. We examined 115 patients aged 1 month to 17 years. We used neurosonography (NSG), transcranial duplex scanning (TCD), ultrasound examination of the optic nerve (ON), and fundus examination by an ophthalmologist. We have developed a comprehensive structural and functional diagnostic algorithm for different ICH stages in children with suspected neuroinfections. This algorithm should be applied within a day upon admission to the intensive care unit and includes NSG, TCD, ON ultrasound, and fundus examination by an ophthalmologist. The exact diagnostic criteria were developed for each method. NSG: clear contours of the brain stem; lateral ventricles between 12 and 16 mm in size; bone-brain diastasis between 1 and 4 mm. TCD: systolic flow rate in the middle cerebral artery between 60 and 180 cm/s; systolic flow rate in the veins of Rosenthal between

Для корреспонденции:

Васильева Юлия Петровна, кандидат медицинских наук; старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, член Российской ассоциации ультразвуковой диагностики в медицине

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, 9

Телефон: (911) 923-4505

E-mail: vasiliev.yar@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4732-8623

Статья поступила 17.05.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Yulia P. Vasilieva, MD, PhD, senior research fellow in the Research Department of Functional and Radiation Diagnostics, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Federal Biomedical Agency of Russia; member of the Russian Association of Ultrasound Diagnostics in Medicine

Address: 9 Prof. Popov str., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation

Phone: (911) 923-4505

E-mail: vasiliev.yar@gmail.com

ORCID: 0000-0002-4732-8623

The article was received 17.05.2022, accepted for publication 28.10.2022

10 and 20 cm/s; arterial resistance index up to 0.8; venous resistance index up to 0.5. ON ultrasound: ON thickness up to 5.5 mm in children aged 1 month to 5 years and up to 5.8 mm in children aged 5–17 years. Fundus examination: dilated veins in the fundus. Decompensated ICH: deformed brain stem pattern; lateral ventricles up to 11 mm, bone-brain diastasis <1 mm; systolic flow rate in the middle cerebral artery up to 60 mm/s; systolic flow rate in the veins of Rosenthal up to 10 mm/s; reverberation pattern; ON thickness 6.5 ± 0.43 mm with unclear ON contours; stagnant disk of the optic nerve.

We provide clinical examples that illustrate the effectiveness of the new algorithm, as well as the effectiveness of comprehensive therapy with cytoflavin during acute disease. Cytoflavin has multiple effects on the organism, improves cerebral hemodynamics and metabolism.

Key words: *intracranial hypertension, children, duplex, optic nerve, meningitis, neurosonography, ultrasound, encephalitis, cytoflavin*

For citation: Vasilieva Yu.P., Skripchenko N.V., Klimkin A.V., Bedova M.A., Levina O.A. Novel approach to comprehensive diagnosis of intracranial hypertension in children with neuroinfections. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 90–100. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-90-100

Острые нейроинфекции у детей составляют до 3–5% всех инфекционных заболеваний, а менингиты и энцефалиты составляют практически треть всех нейроинфекций. Менингиты и энцефалиты по-прежнему характеризуются высокой частотой формирования осложнений, как структурных (гидроцефалия, атрофия мозга, субдуральные скопления, арахноидальные кисты, отек головного мозга (ОГМ), дислокация, венрикулит, инфаркт), так и клинических (стойкие двигательные нарушения, симптоматическая эпилепсия, вегетативная дисфункция, очаговая неврологическая симптоматика, когнитивные нарушения и нарушения поведения), и высокой летальностью [1, 2, 3].

Ведущим патогенетическим механизмом, определяющим течение и исход заболевания, является синдром внутричерепной гипертензии (ВЧГ). В соответствии с доктриной Монро–Келли при неповрежденном черепе соотношение объема головного мозга (ГМ), кровенаполнения и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) является постоянной величиной (80% паренхима мозга, 10% кровь, 10% ликвор). Любое увеличение компонентов или появление новых приводит к увеличению внутричерепного давления (ВЧД) [4]. В патогенезе инфекционного поражения центральной нервной системы (ЦНС) имеет значение изменение каждого компонента внутричерепного содержимого. В результате воспаления наблюдается усиление продукции и увеличение объема ЦСЖ, усиление кровенаполнения ГМ, нарушение мозговой гемодинамики и метаболизма. При поражении паренхимы ГМ и прогрессировании заболевания наблюдается развитие вазогенного и далее цитотоксического отека. На выраженность этих изменений влияют своевременность и адекватность комплексной терапии, включающей раннее применение этиотропных лекарственных средств, а также препаратов, обладающих мультифакторным патогенетическим действием – антиоксидантным, антигипоксантичным, антицитокининовым, улучшающим реологию крови. Таким препаратом является цитофлавин (ООО «НТФФ «ПОЛИСАН», Санкт-Петербург), в состав которого входят янтарная кислота, никотинамид, инозин, рибофлавин. Цитофлавин за счет комплексного действия оказывает положительный эффект на энергообразование в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая активность ферментов антиоксидантной защиты. Кроме того, он активизирует окислительно-восстановительные ферменты дыхательной цепи митохондрий, ресинтез макроэргов, способствует утилизации глюкозы и жирных

кислот. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы, в том числе в ЦНС. Дифференцированное использование при лечении детей с гнойными менингитами и энцефалитами сосудистых препаратов направлено как на структурное восстановление эндотелия, улучшение его функциональной активности, так и на коррекцию сосудистого тонуса, способствует оптимизации мозгового кровотока, тем самым снижению ОГМ и ВЧГ [5–10]. Развитие ОГМ и дислокации является проявлением декомпенсации синдрома ВЧГ, приводящим к летальному исходу [11]. Своевременная оценка стадии компенсации синдрома ВЧГ определяет не только тактику ведения пациентов с нейроинфекцией, но и прогноз течения и исхода заболевания. Однако анатомические особенности детского черепа, наличие экстра-интракраниальных сосудистых анастомозов в области мембранных соединений незарощенных швов, ширина церебральных субарахноидальных пространств (САП), наличие родничков и черепных швов создают условия и резерв для увеличения объема черепа без клинических проявлений, что, в свою очередь, при развитии ВЧГ способствует длительному доклиническому течению церебральной патологии и продолжительному периоду компенсации синдрома ВЧГ [12, 13]. Для детей особенно характерно, что в условиях, когда резервные ликворные пространства исчезают, даже минимальное увеличение одного из объемных внутричерепных составляющих (мозг, кровь, ЦСЖ) приводит к значительному, иногда катастрофическому повышению ВЧД и развитию декомпенсации ВЧГ [4, 14].

Современные неинвазивные методы диагностики ВЧГ разрабатываются и используются в разных отраслях медицины. Экспертными лучевыми методами структурной нейровизуализации являются магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) ГМ [15–17]. МРТ- и КТ-признаками ВЧГ являются: уменьшение объема САП и цистерн, увеличение объема паренхимы ГМ, утрата четкости границ между белым и серым веществом, сглаженность борозд, расширение супраселлярной цистерны, симптом «пустого турецкого седла», сужение желудочковой системы, уплощение глазного яблока в месте выхода зрительного нерва (ЗН), расширение ликворных пространств вокруг ЗН. Недостатками этих методов является лучевая нагрузка при КТ, для МРТ и КТ – невозможность проведения исследования у кровати пациента при поступлении, необходимость

предварительной подготовки (наркоз) и транспортировки пациента в отделение лучевой диагностики, что невозможно при декомпенсированной ВЧГ и нестабильности жизненно важных функций организма пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). При нейроинфекциях у детей проведение МРТ и КТ ГМ, как правило, требует использование наркоза, что может ухудшить состояние детей во время и после процедуры в связи с основным заболеванием [18]. Также невозможно осуществление МРТ-, КТ-мониторинга стадий синдрома ВЧГ.

В офтальмологии известен способ неинвазивной диагностики ВЧГ с помощью офтальмоскопии [19], который основан на сопоставлении неврологического статуса и осмотре глазного дна, выявлении застойных дисков ЗН. Недостатком способа является поздние сроки формирования застойных дисков ЗН у детей, что обусловлено анатомо-физиологическими особенностями детского черепа. Таким образом, и данный способ не обеспечивает точности диагностики стадий развития ВЧГ.

Ультразвуковая (УЗ) диагностика ввиду своей безопасности, неинвазивности, отсутствия лучевой нагрузки и необходимости в специальной подготовке пациентов детского возраста, анестезиологического сопровождения, кратковременности и возможности многократного повторения исследования остается наиболее востребованной и информативной на этапе скрининговой диагностики в условиях амбулаторной и стационарной медицинской помощи [12, 13, 20–23].

Нейросонография (НСГ) является золотым стандартом скрининговой диагностики патологии ГМ у новорожденных детей и детей раннего возраста [13, 21, 23]. Использование современных УЗ-аппаратов, оснащенных датчиками с высокой разрешающей способностью, позволяет оценить структуры ГМ с чувствительностью до 86–90% и специфичностью до 92–100% [21, 23]. НСГ позволяет лоцировать внутримозговое пространство, оценить паренхиму ГМ, размеры и проходимость ликворосодержащих пространств. Ценность методики состоит в возможности мониторинга патологии ЦНС.

Одним из методов неинвазивной диагностики ВЧГ является транскраниальная доплерография артериального и венозного кровотока [23–25]. По данным Росина Ю.А. и соавт. (2006), при легком повышении ВЧД (до 10–15 мм рт. ст.) артериальный кровоток значимо не меняется благодаря механизмам ауторегуляции. Повышение ВЧД до 15–25 мм рт. ст. приводит к истощению механизмом ауторегуляции, наблюдается предельная дилатация резистивных сосудов мозга, резкое ослабление посткомпрессионной гиперемической реакции, снижение реактивности на гиперкапнию. Выраженное повышение ВЧД (>25–30 мм рт. ст.) приводит к снижению скорости мозгового кровотока, преимущественно за счет диастолической скорости кровотока, индекс сопротивления превышает 0,75–0,8 (паттерн затрудненной перфузии). Терминальное нарушение мозгового кровотока возникает при повышении ВЧД до уровня диастолического артериального давления. Венозный кровоток при ВЧГ характеризуется повышением венозного кровотока по базальным венам >22 см/с, по прямому синусу – >34 см/с [26].

К современным методам неинвазивной диагностики ВЧГ относится УЗ-исследование толщины ЗН [27–34]. Метод осно-

ван на анатомической особенности ЗН, который является как бы вынесенной на периферию частью ЦНС, однонаправленно с ГМ реагирующей на любые изменения ВЧД. По данным Amini A. et al. [27], метод оценки толщины ЗН обладает 100%-й чувствительностью и специфичностью. Так, у пациентов с ВЧД <20 см водн. ст. средний размер толщины ЗН составляет 4,6 мм. У лиц с повышенным ВЧД средний размер толщины ЗН составляет 6,6 мм. Анализ литературных данных, проведенный Dubourg J. et al. [28], показал, что чувствительность метода оценки толщины ЗН составила 90%, что свидетельствует о том, что до 10% пациентов с повышенным ВЧД остаются незамеченными. Исследователи утверждают, что из-за тяжелого характера нейрокритического состояния пропущенный диагноз повышенного ВЧД может быть катастрофическим. Поэтому УЗ-измерение толщины ЗН следует использовать в сочетании с другими методами, например с МРТ и КТ. В педиатрии, по данным Susanne R. Kerscher (2019) [29], при определении ВЧД ≥ 10 мм рт. ст. толщина ЗН составила $5,7 \pm 0,81$ мм (чувствительность 79,2%, специфичность 84,2%); при ВЧД <10 мм рт. ст. толщина ЗН составила $4,77 \pm 0,65$ мм. Открытый большой родничок не выявил корреляции между толщиной ЗН и ВЧД, что объясняется податливостью костей черепа и подвижностью швов черепа. При определении возрастных особенностей было выявлено, что у пациентов старше 1 года при ВЧД ≥ 10 мм рт. ст. толщина ЗН составила 5,28 мм (чувствительность 92,1%, специфичность 100%). У детей в возрасте до 1 года размер ЗН составил 4,65 мм, достоверность выявленных показателей оказалась низкой (73,3 и 50% соответственно).

Поиск оптимального метода скрининговой прикроватной диагностики синдрома ВЧГ в неотложной и критической медицине, особенно в педиатрии, остается актуальной проблемой. **Цель** нашего исследования – разработка способа комплексной структурно-функциональной неинвазивной диагностики стадий ВЧГ при менингите, энцефалите у детей в остром периоде заболевания.

Пациенты и методы

Материалом исследования стали результаты обследования 115 пациентов в возрасте от 1 мес. до 17 лет, госпитализированных в ОРИТ ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (девочки – 52%, мальчики – 48%).

Контрольная группа (I): 20 пациентов, поступивших в учреждение с инфекционным заболеванием без нейроинфекции; II группа – пациенты с менингитом и энцефалитом без клиники ОГМ ($n = 72$); III группа – пациенты с менингитом и энцефалитом с клиникой ОГМ ($n = 15$); IV группа – дети с клиникой ОГМ и дислокацией ($n = 8$).

В соответствии с алгоритмом УЗ-диагностики нейроинфекций у детей [1, 2, 20] всем пациентам были проведены НСГ, дуплексное сканирование транскраниальных сосудов (ТКДС), УЗ-измерение толщины ЗН. Исследования проводились на портативном УЗ-аппарате Mindrey M7 (Китай). При НСГ использовался чрезродничковый (у детей до 2 лет) и транскраниальный височный доступ [13]. Через транскраниальный височный доступ у всех пациентов оценивались рисунок базальных структур, четкость контуров и форма ство-

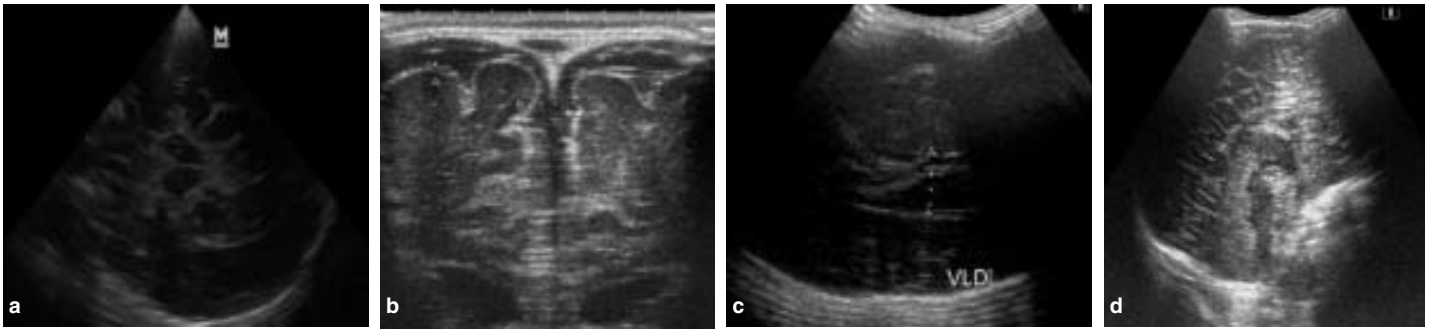


Рис. 1. НСГ: а – рисунок базальных структур в горизонтальной проекции (S3,5); б – измерение размеров ДКМ (L5); с – измерение боковых желудочков (S3,5); д – оценка проходимости ликворных путей (S3,5).

Fig. 1. NSG: a – pattern of basal structures, horizontal view (S3,5); b – measuring bone-brain diastasis (L5); c – measuring lateral ventricles (S3,5); d – assessing patency of the liquor pathways (S3,5).

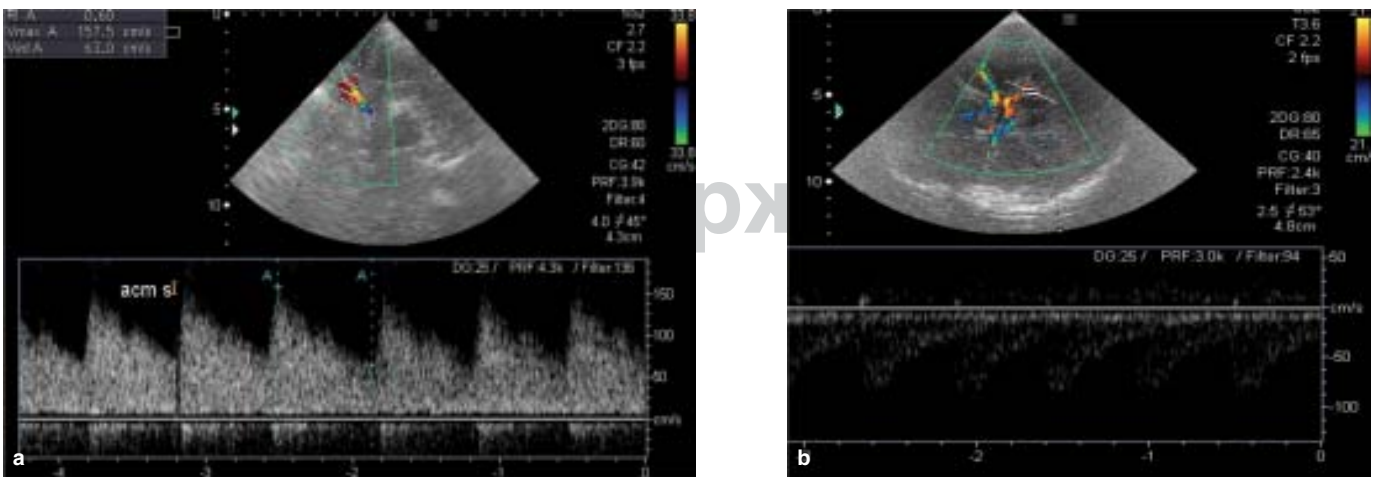


Рис. 2. ТКДС + ЦДК (S3,5): а – измерение скорости кровотока по СМА; б – измерение скорости кровотока по ВР.

Fig. 2. TCD + Doppler color flow mapping (S3,5): a – measuring flow rate in the middle cerebral artery; b – measuring flow rate in the veins of Rosenthal.

ла ГМ (рис. 1а). При этом использовался секторный датчик с частотой 3 МГц (S3,5). При исследовании через большой родничок у детей до 2 лет с помощью линейного датчика 5МГц (L5) проводилось измерение размеров наружных САП (диастаз кость–мозг (ДКМ)) (рис. 1б). С помощью секторного датчика 3МГц (S3,5) через транскраниальный височный доступ измерялись размеры боковых желудочков (рис. 1с), смещение срединных структур, а через большой родничок оценивалась проходимость ликворных путей (рис. 1д).

Далее через транскраниальный височный доступ с помощью секторного датчика 3МГц оценивался церебральный кровоток путем проведения ТКДС с использованием режима цветного доплеровского картирования (ЦДК): систолическая скорость артериального кровотока по средней мозговой артерии (СМА) (рис. 2а), скорость венозного кровотока по венам Розенталя (ВР) (рис. 2б) и индекс резистентности (RI).

Измерение толщины ЗН проводилось линейным датчиком 10 МГц (L10) в В-режиме (рис. 3) в срединном положении головы, на спине, с закрытыми глазами, с установкой датчика на верхнее веко. Измерение толщины ЗН проводилось на расстоянии 3 мм от глазного яблока.

Все дети были осмотрены офтальмологом с оценкой глазного дна.

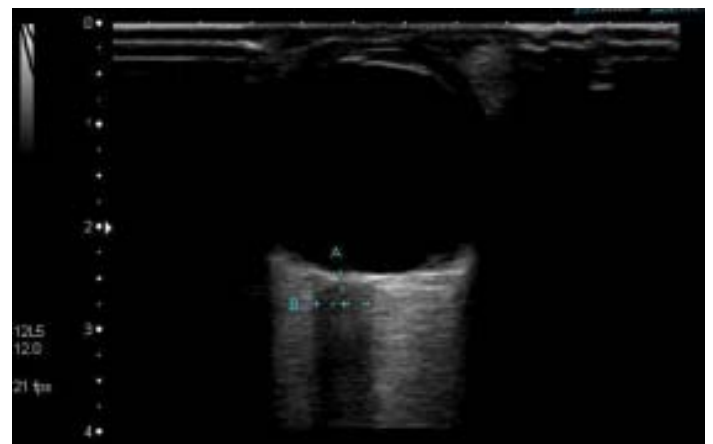


Рис. 3. УЗ-измерение толщины ЗН и его оболочек (L10).

Fig. 3. Ultrasound measurement of the optic nerve and its membranes (L10).

Статистический анализ и обработка полученных данных проводилась с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 22. По получаемым параметрам просчитывались среднее арифметическое значение и стандартное отклонение.

Результаты исследования и их обсуждение

В результате исследования по данным НСГ при сравнении размеров наружных (ДКМ) и внутренних (боковые желудочки) ликворных пространств значимых различий в группах выявлено не было (рис. 4). Размеры САП в норме составили: ДКМ = $2,1 \pm 0,5$ мм, что соответствовало принятым нормам [13].

При менингитах и энцефалитах у детей размеры ДКМ и боковых желудочков могут иметь как нормальные размеры, так и быть увеличены. И только в случаях развития ОГМ, дислокации ГМ наблюдается сужение ДКМ, боковых желудочков.

При анализе результатов ТКДС выявлено преимущественное преобладание при нейроинфекциях церебральной венозной дисциркуляции (рис. 5) – артериальный тип венозного кровотока (повышение RI $>0,76$).

У пациентов II и III групп был обнаружен гиперкинетический тип артериального кровотока, повышение RI – паттерн артериального спазма. И только в IV группе наблюдалось прогрессирующее снижение скорости кровотока как по артериям, так и по венам.

При измерении толщины ЗН были определены нормативные возрастные показатели толщины ЗН и его оболочек: у пациентов I группы толщина ЗН и его оболочек достоверно различалась и составляла: 1 мес. – 5 лет – $4,8 \pm 0,6$ мм, 5–17 лет – $5,5 \pm 0,8$ мм ($p = 0,0005$). У пациентов II группы с клиникой компенсированной ВЧГ были определены достоверные показатели толщины ЗН и его оболочек: 1 мес. – 5 лет – $5,5 \pm 0,6$ мм, 5–17 лет – $5,8 \pm 0,8$ мм ($p = 0,006$). У пациентов III и IV групп с клиникой декомпенсированной ВЧГ размеры ЗН варьировали от 4,7 до 7,2 мм.

На глазном дне расширение вен было обнаружено у 40% пациентов III группы и 100% пациентов IV группы.

Таким образом, ни одна из методик неинвазивной диагностики ВЧГ не дала нам полного представления о выраженности синдрома ВЧГ.

При проведении сравнительного анализа вышеописанных методик была выявлена достоверная корреляция между толщиной ЗН и изменениями на глазном дне (рис. 6а); толщиной ЗН и данными цереброспинальной пункции (рис. 6б). Достоверной связи между НСГ и измерением толщины ЗН выявить не удалось (рис. 6с).

В результате сравнения всех вышеописанных методов мы обнаружили умеренные корреляционные связи между методами диагностики синдрома ВЧГ (рис. 7), что, по нашему мнению, свидетельствует о необходимости применения всех методов в комплексной диагностике.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют важность использования всех описанных методик неинвазивной диагностики ВЧГ и могут быть определены как комплексный подход к неинвазивной диагностике стадии ВЧГ [33–35]. Способ комплексной структурно-функциональной диагностики стадии ВЧГ у детей от 1 мес. до 17 лет при нейроинфекциях в острый период заболевания при развитии клиники общеинфекционного синдрома, общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, менингеального синдрома включает: оценку структуры ГМ и ликвородинамики по НСГ, оценку церебральной гемодинамики с помощью ТКДС, измерение толщины ЗН и его оболочек, оценку глазного дна. Предлагаемый подход позволяет в течение короткого времени, без дополнительной подготовки и необходимости транспортировки пациента своевременно провести оптимизацию тактики ведения пациентов с нейроинфекцией.

Эффективность комплексного подхода к неинвазивной диагностике стадий ВЧГ проиллюстрирована нижеприведенными примерами.

Пример 1. Ребенок П., 5 мес., поступил в тяжелом состоянии в ОРИТ ДНКЦИБ на 3-и сутки заболевания. Заболевание развилось остро с подъема температуры до фебрильных цифр 39°C , появления вялости, отказа от еды. Сознание оценивалось на 13 баллов по шкале Глазго. Большой родничок выбухал, не пульсировал. В неврологическом статусе

Рис. 4. Сравнительная характеристика размеров ДКМ, боковых желудочков.

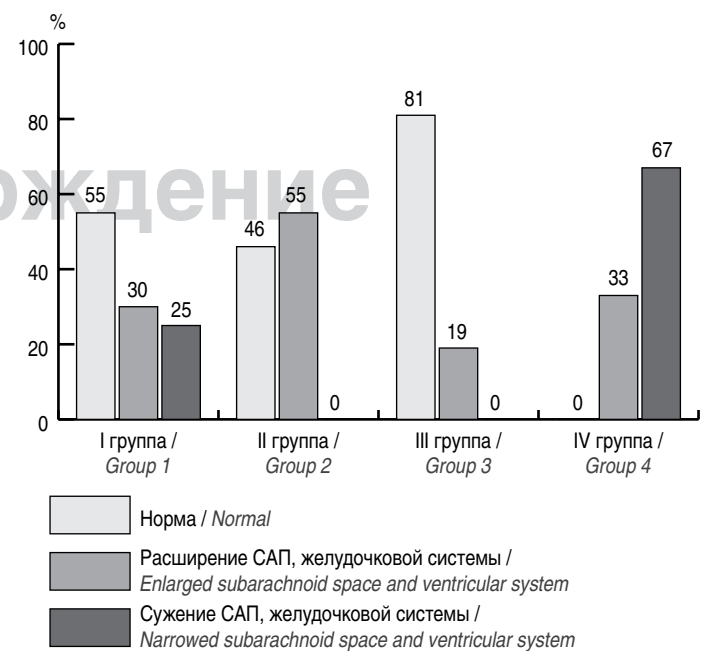


Рис. 4. Сравнительная характеристика размеров ДКМ, боковых желудочков.

Fig. 4. Comparison of the sizes of bone-brain diastasis, lateral ventricles.

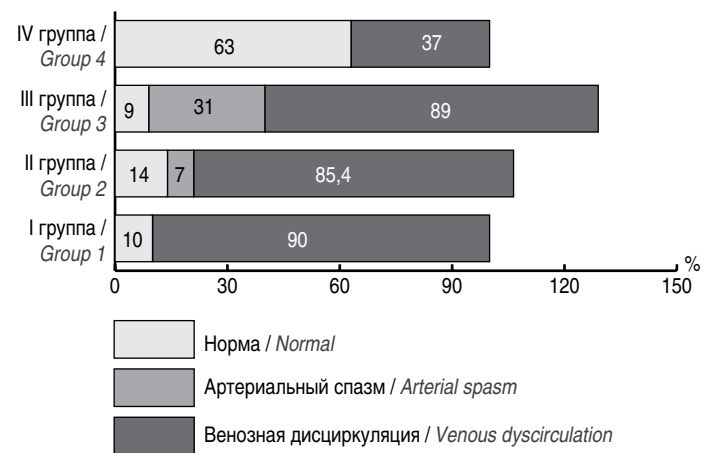


Рис. 5. Результаты ТКДС.

Fig. 5. Results of TCD.

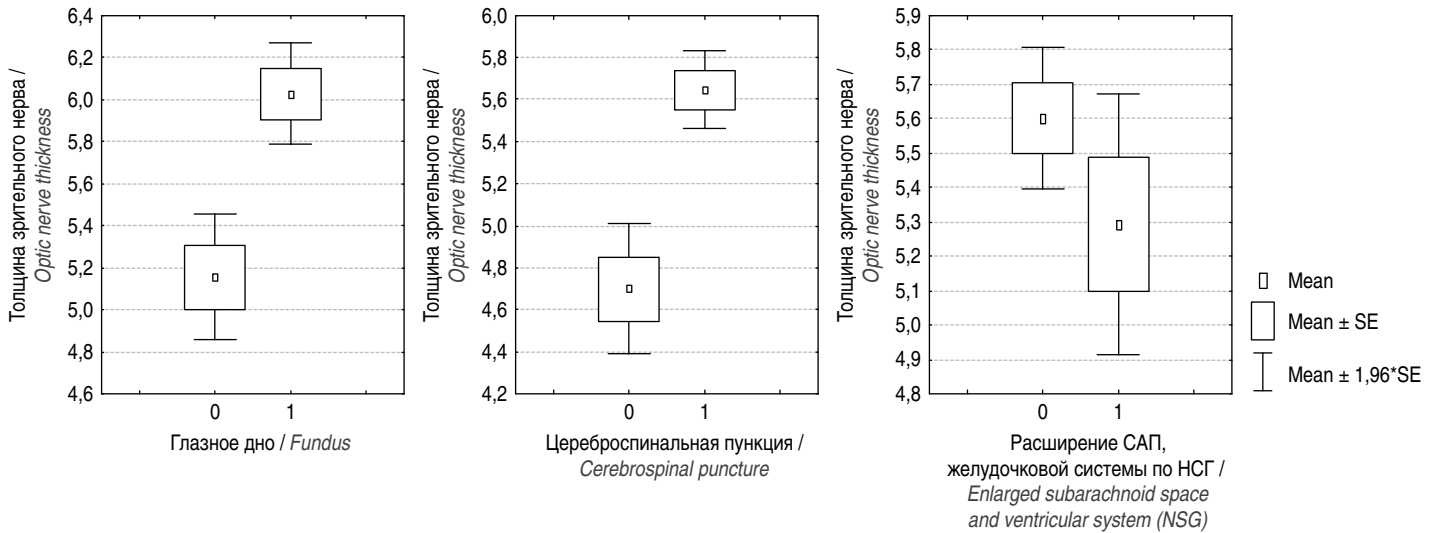


Рис. 6. Сравнительный анализ используемых методик.

Fig. 6. Comparison of diagnostic methods.

Correlations (ВЧГ признаки I) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ (Casewise deletion of missing data)							
	Группа	ЦСП	ТЗН	гл_дно	НСГ	арт_кров_оток	всн_кров_оток
Группа	1,00	-0,21	0,29	-0,06	-0,37	0,20	0,13
ЦСП		1,00	0,01	0,33	0,33	-0,27	-0,28
ТЗН			1,00	0,02	-0,39	-0,01	-0,08
гл_дно				1,00	0,43	0,39	-0,10
НСГ					1,00	-0,04	0,01
арт_кр_овоток						1,00	0,32
всн_кр_овоток							1,00

Рис. 7. Корреляции между методиками неинвазивной диагностики ВЧГ.

Fig. 7. Correlations between the methods of noninvasive diagnosis of ICH.

был выявлен правосторонний гемисиндром. Имел место выраженный менингеальный синдром. В клиническом анализе крови – лейкопения до $2,7 \times 10^9/\text{л}$ с выраженным сдвигом формулы влево (п/я – 32%, с/я – 16%, лф – 50%, м – 2%), тромбоцитопения до $75 \times 10^9/\text{л}$. Сразу при поступлении в ОРИТ при проведении НСГ рисунок ствола ГМ имел четкие контуры, боковые желудочки имели размеры в пределах возрастной нормы (14 мм), размер САП (ДКМ) составил 4 мм, одновременно были выявлены утолщенные оболочки ГМ – УЗ-признаки менингита (рис. 8а).

По данным ТКДС по СМА скорость кровотока составила 175 см/с, RI 0,8, скорость кровотока по ВР 15 см/с, RI 0,2. Толщина ЗН составила 5,5 мм. На глазном дне выявлены расширенные вены. Данные УЗ-обследования и офтальмоскопии позволили диагностировать ВЧГ в стадии компен-

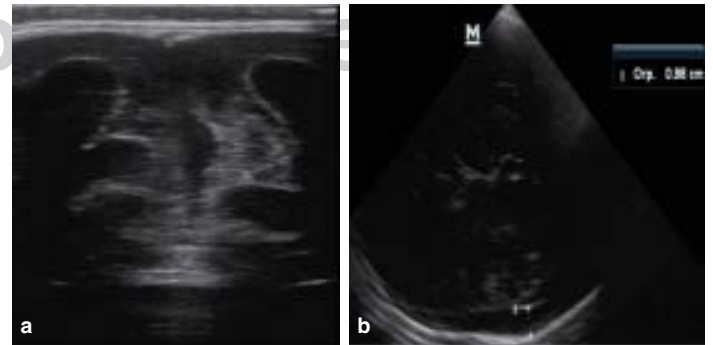


Рис. 8. а – чрезродничковая НСГ. Утолщение оболочек ГМ. Фронтальная плоскость сканирования (L5); б – транскраниальный височный доступ. Субдуральный выпот, горизонтальная плоскость сканирования (S3,5).

Fig. 8. a – Transfontanelle NSG. Thickened brain membranes. Frontal scanning plane (L5); b – Transcranial temporal approach. Subdural effusion, horizontal scanning plane (S3,5).

сации. По результатам цереброспинальной пункции был поставлен диагноз «Бактериальный гнойный менингит». С момента поступления пациенту была назначена этиотропная и патогенетическая терапия, включающая внутривенное применение цитофлавина в дозе 10 мл/сутки (№3). На фоне проводимой терапии уже к 3-му дню самочувствие улучшилось, уменьшились менингеальные симптомы. Однако к 5-му дню наблюдалось ухудшение состояния в виде нарастания общеинфекционного синдрома: вновь появилась фебрильная лихорадка. В неврологическом статусе изменений не было. При УЗ-мониторинге были выявлены УЗ-признаки нарастания синдрома ВЧГ в виде увеличения размера ДКМ до 9 мм, появления субдурального выпота (рис. 8б); показатели желудочковой системы и церебрального кровотока, толщина ЗН не изменились. При офтальмоскопии сохранялись расширенные вены на глазном дне. Расширение субарахноидального пространства и появление субдурального выпота свидетельствовали о нарастании синдрома ВЧГ. Дальнейший УЗ- и офтальмоскопический мониторинг

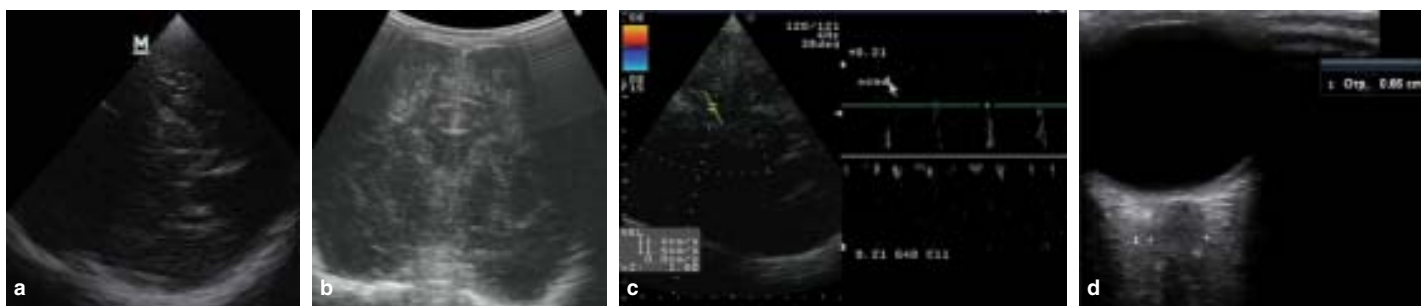


Рис. 9. а – НСГ. Транскраниальный височный доступ, горизонтальная плоскость сканирования; б – чрезродничковая НСГ, фронтальная плоскость сканирования (L5); с – ТКДС + ЦДК, транскраниальный височный доступ (S3,5); d) УЗ-исследование ЗН (L10). Объяснения в тексте.

Fig. 9. a – NSG. Transcranial temporal approach, horizontal scanning plane; b – transfontanelle NSG, frontal scanning plane (L5); c – TCD + Doppler color flow mapping, transcranial temporal approach (S3,5); d – ultrasound of the optic nerve (L10). Explanations in the text.

позволил выявить стабилизацию нарушений и регресс субдурального выпота, что исключило необходимость проведения экспертной нейровизуализации (КТ), нейрохирургического вмешательства, и указывало на эффективность комплексной этиопатогенетической терапии, включающей в том числе и инфузии цитофлавина.

Пример 2. Девочка П., 8 мес., заболела остро с подъема температуры тела до 39°C, получала антипиретики. На 4-е сутки заболевания выросла общемозговая симптоматика: стала вялая, отказалась от еды. На 5-е сутки потеряла сознание. В состоянии комы с нарушением дыхания, гипотермией, уровнем сознания 5–6 баллов по шкале Глазго была госпитализирована в ОРИТ. В неврологическом статусе: анизокория, мидриаз, снижение корнеальных и зрачковых рефлексов. Отмечалось тахипноэ (частота дыхания 80/мин), тахикардия (частота сердечных сокращений 180/мин), повышение артериального давления до 150/100 мм рт. ст. В клиническом анализе крови: лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов до 49 мм/ч, С-реактивного белка до 298 мг/л. В палате ОРИТ при поступлении на НСГ выявлены деформация базального рисунка, потеря четкости контуров ствола ГМ (рис. 9а), сужение боковых желудочков (размеры до 10 мм) и САП (ДКМ не определялся) (рис. 9б), ступенчатый рисунок борозд и извилин.

При проведении ТКДС по СМА был зарегистрирован паттерн реверберации (рис. 9с); снижение скорости кровотока

по ВР до 7 см/с. При УЗ-исследовании ЗН было выявлено утолщение ЗН и его оболочек до 6,6 мм (рис. 9d). На глазном дне выявлены признаки застоя диска ЗН.

Данные анамнеза, клинического осмотра, лабораторного обследования, а также результаты комплексного структурно-функционального УЗ-обследования, офтальмоскопии позволили диагностировать менингоэнцефалит, цитотоксический ОГМ, дислокационный синдром. Применение комплексной диагностики позволило установить синдром ВЧГ в стадии декомпенсации, что явилось абсолютным противопоказанием для проведения цереброспинальной пункции, но показанием для дегидратации и позволило сделать прогноз неблагоприятного течения заболевания. Ребенку с поступления была назначена этиотропная (ацикловир в дозе 10 мг/кг 3 раза в сутки в/в кап в сочетании с рекомбинантным интерфероном α -2b с антиоксидантом (виферон в свечах по 500 000 МЕ 2 раза в день)) и патогенетическая (в/в кап. цитофлавин 10 мл/сутки, лазикс) терапия.

Пример 3. Мальчик Б., 1 мес., поступил на 8-е сутки болезни с диагнозом «Герпетический энцефалит. ОГМ». Из анамнеза заболевания: заболел остро, стал беспокойным, отказался от еды, появилась сонливость, обильное срыгивание; подъем температуры тела до 39°C. На 3-и сутки развился приступ тонико-клонических судорог, кома, судорожный статус. Поступил в ОРИТ в крайне тяжелом состоянии. Сознание на уровне 8 баллов по шкале Глазго. В неврологическом статусе: пульсация большого родничка была резко снижена, имел место центральный парез левого лицевого нерва, снижение реакции зрачков на свет, гиперрефлексия D > S, гипертонус D > S. Отмечались повторяющиеся эпилептические приступы с вовлечением оперкулярной мускулатуры D > S, клоническими подергиваниями в правых конечностях. Менингеальные симптомы были положительные. При проведении НСГ ствол ГМ сохранял четкие контуры, размеры САП (ДКМ) – 4 мм; были выявлены УЗ-признаки компрессии левого бокового желудочка (11 мм) и отека левого полушария (ступенчатость рисунка борозд и извилин); гиперэхогенные очаги в проекции височной (рис. 10а), теменной, затылочной доли – очаги энцефалита. Выявленные признаки свидетельствовали о ВЧГ в стадии декомпенсации.

Однако размеры ЗН, результаты ТКДС и данные офтальмоскопии демонстрировали имеющийся компенсаторный

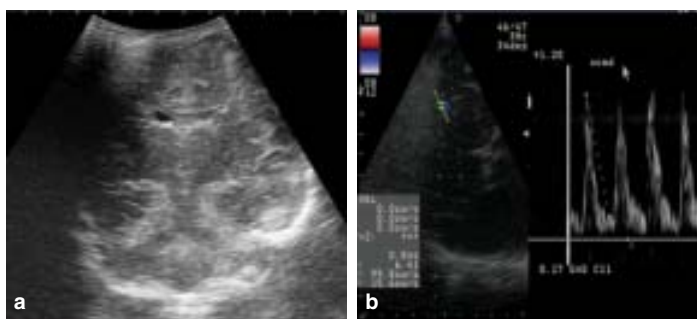


Рис. 10. а – НСГ, фронтальная плоскость сканирования; б – ТКДС + ЦДК. Объяснение в тексте.

Fig. 10. a – NSG, frontal scanning plane; b – TCD + Doppler color flow mapping. Explanations in the text.

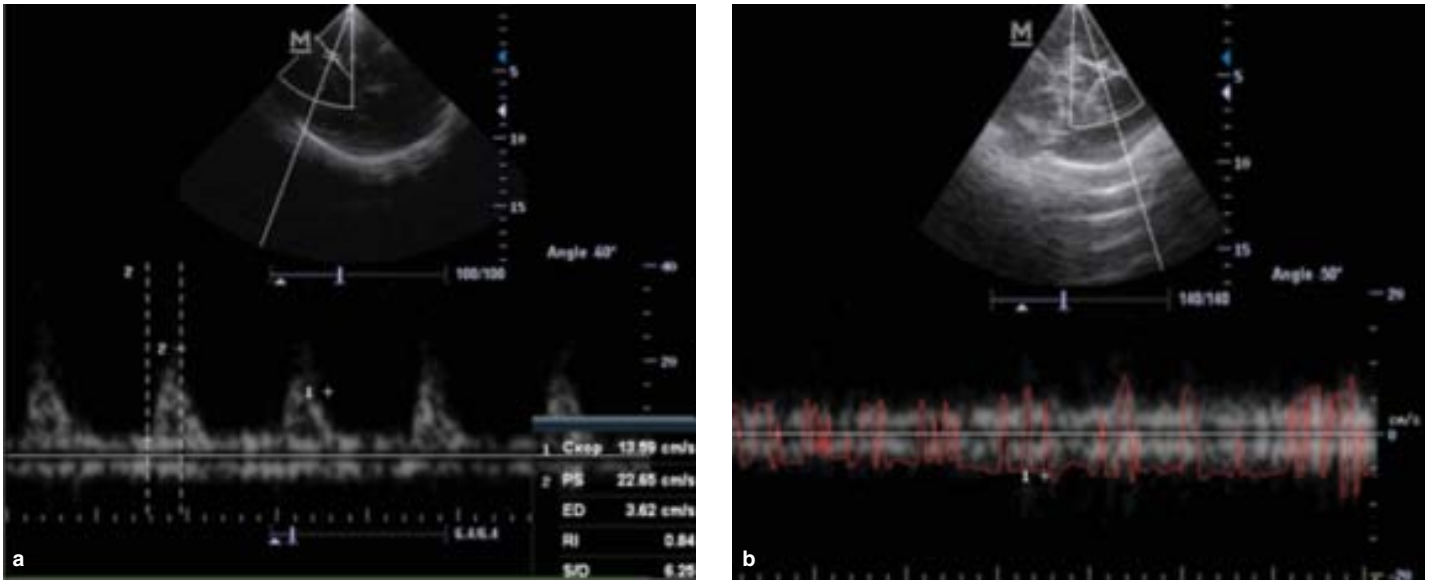


Рис. 11. ТКДГ + ЦДК ребенка Л., 1 год 6 мес. Объяснение в тексте.

Fig. 11. TCD + Doppler color flow mapping of a 18-month-old child. Explanations in the text.

резерв: толщина ЗН составила 5,2 мм; при ТКДС – паттерн артериального спазма (рис. 10b) (систолическая скорость по СМА 100 см/с, IR 0,84), венозная дисциркуляция в бассейне внутренних вен (скорость кровотока по ВР 20 см/с, IR 0,5); на глазном дне офтальмологом было описано расширение вен глазного дна. С поступления назначена этиопатогенетическая терапия, включающая ацикловир в сочетании с вифероном, цитофлавин, конвулекс, на фоне которой уже к 4-му дню от момента поступления отмечено улучшение состояния, судороги не повторялись. Дальнейший УЗ-мониторинг позволил говорить о стабилизации интратекальных нарушений. Таким образом, на основании клинко-инструментальных данных, включающих и комплексную неинвазивную диагностику ВЧГ, был диагностирован синдром ВЧГ в стадии декомпенсации. В результате последующей коррекции терапии и УЗ-мониторинга наблюдалась положительная динамика синдрома ВЧГ и переход в стадию компенсации.

Пример 4. Ребенок Л., 1 год 6 мес., поступил в ОРИТ в первые сутки заболевания в тяжелом состоянии, в ясном сознании, с некупирующейся фебрильной лихорадкой до 39,5°C, катаральным синдромом. Из анамнеза жизни известно, что ребенок имел болезнь Дауна, врожденный порок сердца (атриовентрикулярный канал, полная форма, оперирован 3 мес. назад), гипотрофию 3-й степени. Заболел остро с фебрильной лихорадки до 41°C и вялости. При поступлении тяжесть состояния была обусловлена интоксикацией, компенсированной дыхательной недостаточностью на фоне течения обструктивного бронхита, возможно, пневмонии. При проведении УЗ-исследования в день поступления на НСГ размеры боковых желудочков были в пределах нормы (16 мм), при ТКДС скорость кровотока по СМА составила 80 см/с, толщина ЗН 4,0 мм. Наличие общемозговой симптоматики на фоне фебрильной лихорадки, данные УЗ-исследования свидетельствовали о компенсации ВЧГ на момент осмотра. Ухудшение состояния в течение первых суток стало поводом для перевода пациента на аппарат искус-

ственной вентиляции легких. В течение последующих дней имело место развитие полиорганной недостаточности на фоне генерализованной бактериальной инфекции, тяжелого сепсиса с поражением желудочно-кишечного тракта, легких, сердца. Пациенту с поступления назначена антибактериальная терапия. Проводилась комплексная патогенетическая терапия, включающая применение антиоксидантов, в частности внутривенное введение цитофлавина в дозе 10 мл/сутки. По данным УЗ-мониторинга на 3-и сутки госпитализации при проведении НСГ имело место исчезновение САП (ДКМ 0 мм), сужение боковых желудочков до 10 мм; паренхима ГМ приобрела «печеночный» рисунок (УЗ-признак ОГМ); отмечалось снижение церебрального кровотока (по СМА справа 22 см/с, слева 20 см/с (рис. 11a), по ВР справа 2,5 см/с, слева 5 см/с (рис. 11b)); утолщение ЗН до 6,5 мм; на глазном дне имело место полнокровие венул, резкое сужение артериол.

Несмотря на то, что по клинко-лабораторным показателям больной хоть и находился в очень тяжелом состоянии, но был стабильным, данные УЗ-мониторинга позволили говорить о нарастании церебральной недостаточности, декомпенсации ВЧГ, сомнительном исходе заболевания и необходимости коррекции терапии.

Заключение

Таким образом, использование комплексного структурно-функционального подхода к неинвазивной диагностике стадии ВЧГ у детей в возрасте с 1 мес. до 17 лет, включающего проведение НСГ с оценкой структуры ГМ и ликвородинамики; оценку церебральной гемодинамики с помощью ТКДГ; измерение толщины ЗН и его оболочек; оценку глазного дна, позволяет диагностировать стадию ВЧГ при нейроинфекциях у детей в остром периоде, особенно при неотложных и критических состояниях, что дает возможность клиницисту своевременно выбрать целесо-

образную тактику обследования и лечения. Безопасность, непродолжительность проведения, возможность многократного повторения делает предложенный способ целесообразным и доступным не только для специалистов УЗ-диагностики, но и для врачей-реаниматологов. Важным условием использования данного подхода в диагностике ВЧГ является прежде всего наличие УЗ-аппарата экспертного класса и, конечно, высококвалифицированного специалиста по УЗ-диагностике в лечебном учреждении. В ведении пациентов с нейроинфекциями, осложненными ОГМ и ВЧГ, чрезвычайно значимым является своевременное проведение этиотропной, а также патогенетической терапии, направленной на нормализацию церебральной недостаточности за счет нарушения кровообращения и мозгового метаболизма.

Важным компонентом патогенетического лечения является применение комплексного препарата цитофлавин, оказывающего многофакторное действие, направленное на нормализацию внутричерепного гомеостаза, что улучшает исходы заболевания.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента или его родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from patient or his parents or legal representatives.

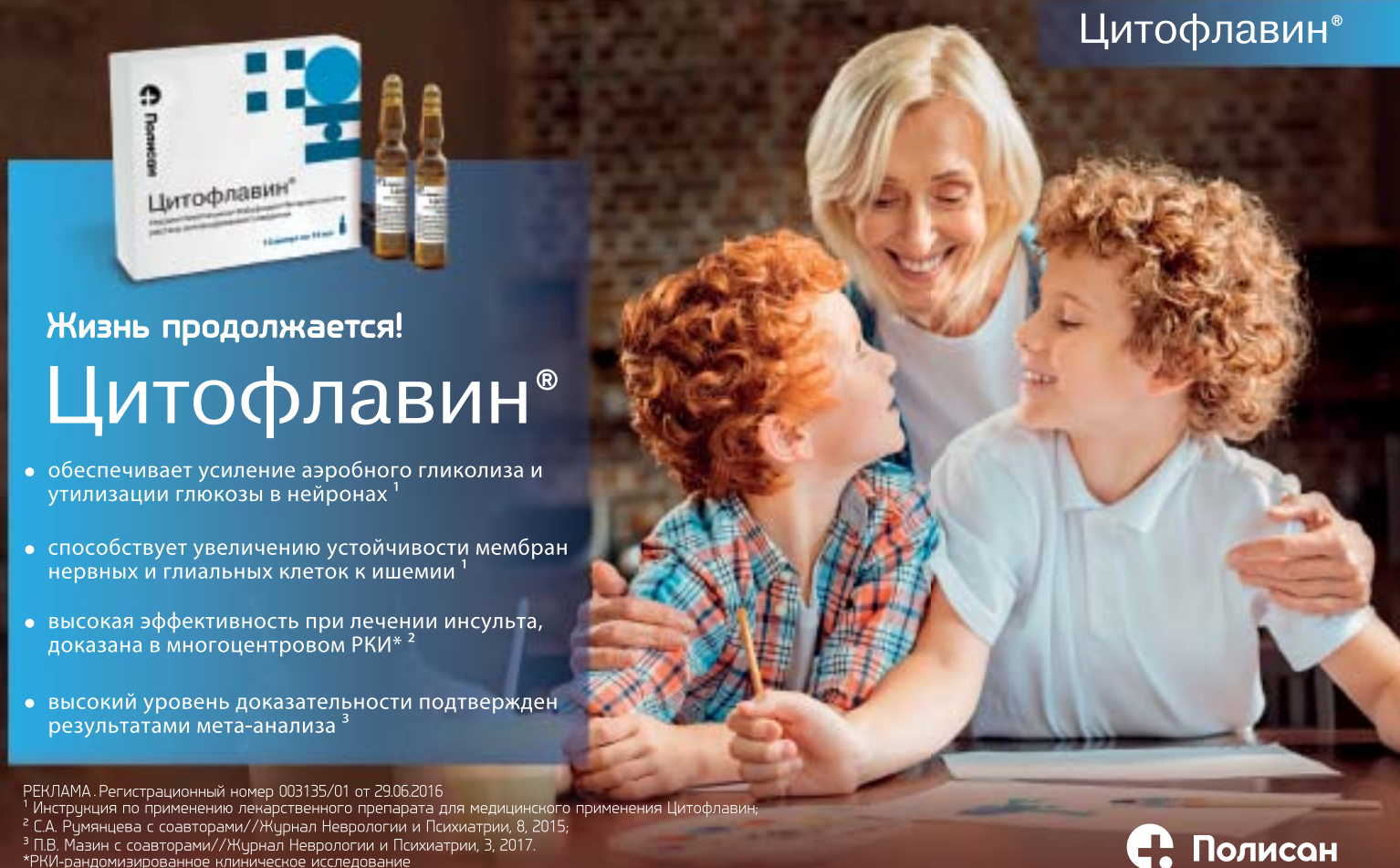
Литература

1. Вильниц АА. Гнойные менингиты у детей: клинико-патогенетические, диагностические, прогностические и терапевтические аспекты интракраниальных осложнений. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2019.
2. Нейроинфекции у детей: коллективная монография под ред. Скрипченко НВ. СПб.: Тактик-Студио, 2015.
3. Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ, Вильниц АА, Иванова МВ, Алексеева ЛА, Карев ВЕ, и др. Гнойные менингиты у детей в мегаполисе: клинико-эпидемиологические аспекты за период 1990–2017 гг. Инфекционные болезни. 2019;17(1):12-19. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-12-19
4. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. Neurology. 2001 Jun 26;56(12):1746-8. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1746
5. Скрипченко НВ, Трофимова ТН, Егорова ЕС. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии. Журнал инфектологии. 2010;2(1):7-17.
6. Золотарева ЛС, Папонов ОН, Степаненко СМ, Адлер АВ, Федулеева ЕС, Силина ЕВ. Профилактика когнитивных нарушений в послеоперационном периоде у детей дошкольного возраста. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(4):92-99. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-92-99
7. Скрипченко НВ, Железникова ГФ, Алексеева ЛА, Макаренко ЕВ, Бессонова ТВ. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей. Инфекционные болезни. 2022;20(1):107-119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119
8. Скрипченко НВ, Егорова ЕС, Вильниц АА, Скрипченко ЕЮ, Алексеева ЛА. Цереброваскулярные нарушения при гнойных менингитах у детей. Инфекционные болезни. 2021;19(1):71-82. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-71-82
9. Ермоленко КЮ, Александрович ЮС, Пшениснов КВ, Конев АИ, Середняков КВ, Александрович ИВ, и др. Оценка эффективности использования прогностических шкал у детей с нейроинфекциями. Инфекционные болезни. 2021;19(2):76-82. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-76-82
10. Горелик ЕЮ, Скрипченко НВ, Вильниц АА, Марченко НВ, Васильева ЮП, Астапова АВ, и др. Гнойный менингит и ишемический инсульт вследствие окклюзии магистральных сосудов у ребенка с генерализованной гемифильной инфекцией. Инфекционные болезни. 2022; 20(3): 137–146. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-3-137-146
11. Скрипченко НВ, Лобзин ЮВ, Иванова ГП, Команцев ВН, Алексеева ЛА, Иванова МВ, и др. Нейроинфекции у детей. Детские инфекции. 2014; 13(1):8-18.
12. Ватолин КВ, Быкова ЮК, Пыков МИ, Милованова ОА. Детская ультразвуковая диагностика. Учебник. Т. 3. Неврология. Сосуды головы и шеи. Под ред. Пыкова МИ. М.: ВИДАР, 2015.
13. Иова АС, Гармашов ЮА, Андрущенко НВ. Ультрасонография в нейрорепедиатрии (новые возможности и перспективы). Ультрасонографический атлас. СПб: Изд-во Петровской и Ко, 1997.
14. Сергеев АВ. Идиопатическая внутричерепная гипертензия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016;5:93-97. DOI: 10.17116/jnevro20161165193-97
15. Древаль ОН, Лазарев ВА, Джинджихадзе РС, Данченко ИА. Нейровизуализационная диагностика внутричерепной гипертензии (нейрохирургические аспекты). Медицинская визуализация. 2010;4:40-51.
16. Зартор К, Хэннел С, Кресс Б. Лучевая диагностика: Головной мозг. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
17. Трофимова ТН, Ананьева НИ, Карпенко АК. Нейрорадиология. СПб., 2005.
18. Скрипченко НВ, Лобзин ЮВ, Вильниц АА. Гнойные менингиты у детей. Руководство для врачей. Изд. 2-е, перераб. СПб.: СИНЭЛ, 2017.
19. Деев АС, Карпиков АВ. Способ диагностики доброкачественной внутричерепной гипертензии. Заявка 93029526/14 от 15.06.1993.
20. Васильева ЮП, Скрипченко НВ, Клишкин АВ, Вильниц АА, Марченко НВ, Остапенко БВ. Ультразвуковая нейровизуализация как технология скрининговой диагностики патологии центральной нервной системы у детей. Практическая медицина. 2020;18(6):83-96. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-83-96
21. Иова АС, Цугарева ЛМ, Гармашов ЮА, Лихтерман ЛБ. Новый принцип диагностики в нейрорепедиатрии. Педиатрия. Consilium Medicum. 2017;2:16-22.
22. Нобль ВЕ, Нельсон Б, Сутигко АН. УЗИ при неотложных и критических состояниях. Практическое руководство. М.: Медицинская литература, 2009.
23. Ольхова ЕБ, Дубасова НМ. Преимущества полипозиционной нейросонографии в диагностике оболочечных кровоизлияний у детей раннего возраста. Радиология – Практика. 2015;5(53):22-35.
24. Батурова ЕА, Копяк ВА. Способ диагностики внутричерепной гипертензии в педиатрии. Заявка 2000102224/14 от 01.02.2000.
25. Chang T, Yan X, Zhao C, Zhang Y, Wang B, Gao L. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasound. Brain Behav. 2021 Dec;11(12):e2396. DOI: 10.1002/brb3.2396
26. Росин ЮА. Допплерография сосудов головного мозга у детей. СПб.: СПбМАПО, 2006.
27. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Hatamabadi HR, Derakhshanfar H, Mansouri B, et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to

- estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med.* 2013 Jan;31(1):236-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.06.025
28. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2011 Jul;37(7):1059-68. DOI: 10.1007/s00134-011-2224-2
29. Kerscher SR, Schöni D, Hurth H, Neunhoeffler F, Haas-Lude K, Wolff M, et al. The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice – Part I: Correlations, age-dependency and cut-off values. *Childs Nerv Syst.* 2020 Jan;36(1):99-106. DOI: 10.1007/s00381-019-04266-1
30. Skoloudík D, Herzig R, Fadrná T, Bar M, Hradílek P, Roubec M, et al. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. *Br J Ophthalmol.* 2011 Feb;95(2):217-21. DOI: 10.1136/bjo.2009.172890
31. Hylkema C. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound and the Diagnosis of Increased Intracranial Pressure. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Mar;28(1):95-9. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.10.005
32. Lochner P, Fassbender K, Knodel S, Andrejewski A, Lesmeister M, Wagenpfeil G, et al. B-Mode Transorbital Ultrasonography for the Diagnosis of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall Med.* 2019 Apr;40(2):247-252. English. DOI: 10.1055/a-0719-4903
33. Войтенков ВБ, Скрипченко НВ, Вильниц АА, Клишкин АВ, Васильева ЮП, Остапенко БВ, и др. Ультразвуковая диагностика повышения внутричерепного давления у детей при критических состояниях. *Скорая медицинская помощь.* 2014;15(3):60-3.
34. Остапенко БВ, Войтенков ВБ, Марченко НВ, Скрипченко НВ, Васильева ЮП, Клишкин АВ, и др. Современные методики мониторинга внутричерепного давления. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2019;21(4):472-485.
35. Васильева ЮП, Клишкин АВ, Скрипченко НВ, Остапенко БВ. Способ диагностики стадии внутричерепной гипертензии при нейроинфекциях у детей в остром периоде. Патент №2755648 от 17.09.2021.

References

1. Vil'nits AA. Gnoinye meningity u detei: kliniko-patogeneticheskie, diagnosticheskie, prognosticheskie i terapevticheskie aspekty intrakranial'nykh oslozhnenii. Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. SPb., 2019. (In Russian).
2. Neuroinfektsii u detei: kollektivnaya monografiya pod red. Skripchenko NV. SPb.: Taktik-Studio Publ, 2015. (In Russian).
3. Lobzin YuV, Skripchenko NV, Vil'nits AA, Ianova MV, Alekseeva LA, Karev VE, et al. Purulent meningitis in children residing in a metropolis: clinical and epidemiological aspects (statistics for 1990–2017). *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2019;17(1):12-19. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-1-12-19 (In Russian).
4. Mokri B. The Monro–Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1746-8. DOI: 10.1212/wnl.56.12.1746
5. Skripchenko NV, Trofimova TN, Egorova ES. Infectious vasculitis. The role in the organ pathology. *Jurnal infektologii.* 2010;2(1):7-17. (In Russian).
6. Zolotareva LS, Paponov ON, Stepanenko SM, Adler AV, Feduleeva ES, Silina EV. Prevention of cognitive disorders in the postoperative period in preschoolers. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(4):92-99. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-92-99 (In Russian).




Цитофлавин®

Жизнь продолжается!

Цитофлавин®

- обеспечивает усиление аэробного гликолиза и утилизации глюкозы в нейронах ¹
- способствует увеличению устойчивости мембран нервных и глиальных клеток к ишемии ¹
- высокая эффективность при лечении инсульта, доказана в многоцентровом РКИ* ²
- высокий уровень доказательности подтвержден результатами мета-анализа ³

РЕКЛАМА. Регистрационный номер 003135/01 от 29.06.2016
¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Цитофлавин;
² С.А. Румянцева с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 8, 2015;
³ П.В. Мазин с соавторами//Журнал Неврологии и Психиатрии, 3, 2017.
*РКИ-рандомизированное клиническое исследование

 **Полисан**

7. Skripchenko NV, Zheleznikova GF, Alekseeva LA, Makarenkova EW, Bessonova TV. Hormones and cytokines as biomarkers of severe infections in children. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022;20(1):107-119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119 (In Russian).
8. Skripchenko NV, Egorova ES, Vilnits AA, Skripchenko EYu, Alekseeva LA. Cerebrovascular lesions in children with purulent meningitis. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(1):71-82. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-1-71-82 (In Russian).
9. Ermolenko KYu, Aleksandrovich YuS, Pshenisnov KV, Konev AI, Serednyakov KV, Aleksandrovich IV, et al. Assessing the accuracy of prognostic scales in children with neuroinfections. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2021;19(2):76-82. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-2-76-82 (In Russian).
10. Gorelik EYu, Skripchenko NV, Vilnits AA, Marchenko NV, Vasilieva YuP, Astapova AV, et al. Purulent meningitis and ischemic stroke resulted from large vessel occlusion in a child with generalized infection caused by *Haemophilus influenzae*. *Infekc. bolezni (Infectious diseases)*. 2022;20(3):137-146. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-137-146 (In Russian).
11. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Ivanova GP, Komantsev VN, Alekseeva LA, Ivanova MV, et al. Neuroinfectious diseases in children. *Children Infections*. 2014;13(1):8-18. (In Russian).
12. Vatolin KV, Bykova YuK, Pykov MI, Milovanova OA. *Detskaya ul'trazvukovaya diagnostika. Uchebnik. T. 3. Nevrologiya. Sosudy golovy i shei. Pod red. Pykova MI. M.: VIDAR Publ, 2015. (In Russian).*
13. Iova AS, Garmashov YuA, Andrushchenko NV. *Ul'trasonografiya v neiropediatrii (novye vozmozhnosti i perspektivy). Ul'trasonograficheskiy atlas. SPb: Izd-vo Petrovskai i Ko Publ; 1997. (In Russian).*
14. Sergeev AV. Idiopathic intracranial hypertension. *S.S.Korsakov journal of neurology and psychiatry*. 2016;5:93-97. DOI: 10.17116/jnevro20161165193-97
15. Dreval ON, Lazarev VA, Gingikhadze RS, Danchenko IA. Brain imaging in intracranial hypertension. *Medical visualization*. 2010;4:40-51. (In Russian).
16. Zartor K, Khennel' S, Kress B. *Lučevaya diagnostika: Golovnoi mozg. M.: MEDpress-inform Publ, 2009. (In Russian).*
17. Trofimova TN, Anan'eva NI, Karpenko AK. *Neiroradiologiya. SPb., 2005. (In Russian).*
18. Skripchenko NV, Lobzin YuV, Vil'nits AA. *Gnoinye meningity u detei. Rukovodstvo dlya vrachei. Izd. 2-e, pererab. SPb.: SINEL Publ, 2017. (In Russian).*
19. Deev AS, Karpikov AV. *Sposob diagnostiki dobrokachestvennoi vnutricherepnoi gipertenzii. Zayavka 93029526/14 ot 15.06.1993. (In Russian).*
20. Vasilyeva YuP, Skripchenko NV, Klimkin AV, Vilnits AA, Marchenko NV, Ostapenko BV. Ultrasound neuroimaging as a technology for screening diagnostics of the central nervous system pathology in children. *Practical medicine*. 2020;18(6):83-96. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-83-96 (In Russian).
21. Iova AS, Shchugareva LM, Garmashov YuA, Likhтерman LB. A new principle of diagnosis in neuropediatrics. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;2:16-22. (In Russian).
22. Nobl' VE, Nel'son B, Sutingko AN. *UZI pri neotlozhnykh i kriticheskikh sostoyaniyakh. Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Meditsinskaya literature Publ, 2009. (In Russian).*
23. Olkhova EB, Dubasova NM. The advantages of multiple view cranial ultrasonography in detecting extra-cerebral intracranial hemorrhages in neonates and infants of the first months of life. *Radiology and Practice*. 2015;5(53):22-35. (In Russian).
24. Baturova EA, Kopyak VA. *Sposob diagnostiki vnutricherepnoi gipertenzii v pediatrii. Zayavka 2000102224/14 ot 01.02.2000. (In Russian).*
25. Chang T, Yan X, Zhao C, Zhang Y, Wang B, Gao L. Noninvasive evaluation of intracranial pressure in patients with traumatic brain injury by transcranial Doppler ultrasound. *Brain Behav*. 2021 Dec;11(12):e2396. DOI: 10.1002/brb3.2396
26. Rosin YuA. *Dopplerografiya sudov golovnogo mozga u detei. SPb.: SPbMAPO Publ, 2006. (In Russian).*
27. Amini A, Kariman H, Arhami Dolatabadi A, Hatamabadi HR, Derakhshanfar H, Mansouri B, et al. Use of the sonographic diameter of optic nerve sheath to estimate intracranial pressure. *Am J Emerg Med*. 2013 Jan;31(1):236-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2012.06.025
28. Dubourg J, Javouhey E, Geeraerts T, Messerer M, Kassai B. Ultrasonography of optic nerve sheath diameter for detection of raised intracranial pressure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2011 Jul;37(7):1059-68. DOI: 10.1007/s00134-011-2224-2
29. Kerscher SR, Schöni D, Hurth H, Neunhoffer F, Haas-Lude K, Wolff M, et al. The relation of optic nerve sheath diameter (ONSD) and intracranial pressure (ICP) in pediatric neurosurgery practice – Part I: Correlations, age-dependency and cut-off values. *Childs Nerv Syst*. 2020 Jan;36(1):99-106. DOI: 10.1007/s00381-019-04266-1
30. Skoloudík D, Herzog R, Fadrná T, Bar M, Hradílek P, Roubec M, et al. Distal enlargement of the optic nerve sheath in the hyperacute stage of intracerebral haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2011 Feb;95(2):217-21. DOI: 10.1136/bjo.2009.172890
31. Hylkema C. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound and the Diagnosis of Increased Intracranial Pressure. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2016 Mar;28(1):95-9. DOI: 10.1016/j.cnc.2015.10.005
32. Lochner P, Fassbender K, Knodel S, Andrejewski A, Lesmeister M, Wagenpfeil G, et al. B-Mode Transorbital Ultrasonography for the Diagnosis of Idiopathic Intracranial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall Med*. 2019 Apr;40(2):247-252. English. DOI: 10.1055/a-0719-4903
33. Voitenkov VB, Skripchenko NV, Vilnits AA, Klimkin AV, Vasilyeva YuP, Ostapenko BV, et al. Ultrasonography diagnosis of elevated intracranial pressure in children with critical illness. *Emergency Medical Care*. 2014;15(3):60-3. (In Russian).
34. Ostapenko BV, Voitenkov VB, Marchenko NV, Skripchenko NV, Vasilieva YuP, Klimkin AV, et al. Modern techniques for intracranial pressure monitoring. *Medicine of Extreme Situations*. 2019;21(4):472-485. (In Russian).
35. Vasil'eva YuP, Klimkin AV, Skripchenko NV, Ostapenko BV. *Sposob diagnostiki stadii vnutricherepnoi gipertenzii pri neuroinfektsiyakh u detei v ostrom periode. Patent №2755648 ot 17.09.2021. (In Russian).*

Информация о соавторах:

Скрипченко Наталья Викторовна, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России
ORCID: 0000-0001-8927-3176

Климкин Андрей Васильевич, кандидат медицинских наук; и.о. руководителя научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России, член Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
ORCID: 0000-0002-6180-4403

Бедова Мария Алексеевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России
ORCID: 0000-0001-8924-5300

Левина Ольга Анатольевна, врач-офтальмолог Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА России

Information about co-authors:

Natalia V. Skripchenko, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director for research in Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
ORCID: 0000-0001-8927-3176

Andrey V. Klimkin, PhD, MD, acting head of the Research Department of Functional and Radiation Diagnostics, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; member of the Association of Neurologists of Saint Petersburg
ORCID: 0000-0002-6180-4403

Mariya A. Bedova, junior research fellow of the Research Department of Functional and Radiation Diagnostics, Children's Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
ORCID: 0000-0001-8924-5300

Olga A. Levina, ophthalmologist of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency of Russia

Параэзофагеальная эктопия аденомы паращитовидной железы. Клиническое наблюдение первичного гиперпаратиреоза у ребенка

Д.А.Морозов^{1,2}, Е.Е.Петряйкина^{3,4}, А.П.Куркин³, О.Г.Топилин³,
М.И.Айрапетян^{1,2,3}, И.Г.Рыбкина³, А.А.Глазунов³

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

³Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация;

⁴Российская детская клиническая больница Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация

В статье представлено наблюдение лечения ребенка с первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ), обусловленным эктопией аденомы паращитовидной железы. В практике детских эндокринологов и детских хирургов ПГПТ встречается крайне редко, всего документально коллегами описано около 300 случаев. Диагностический поиск локуса и хирургическое лечение эктопированных аденом паращитовидных желез чрезвычайно сложны и потребовали мультидисциплинарного подхода. В диагностике использованы современные методы, включая комбинированную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ), диагностика в условиях дополненной реальности (AR), интраоперационный нейромониторинг. Учитывая редкость данной патологии в сочетании с атипичной локализацией, описанный нами случай может представлять интерес не только для эндокринологов и хирургов, но и для врачей общей практики.

Ключевые слова: аденома паращитовидной железы, интраоперационный нейромониторинг, первичный гиперпаратиреоз

Для цитирования: Морозов Д.А., Петряйкина Е.Е., Куркин А.П., Топилин О.Г., Айрапетян М.И., Рыбкина И.Г., Глазунов А.А. Параэзофагеальная эктопия аденомы паращитовидной железы. Клиническое наблюдение первичного гиперпаратиреоза у ребенка. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 101–107. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-101-107

Ectopic paraesophageal parathyroid adenoma: a case report of primary hyperparathyroidism in a child

D.A.Morozov^{1,2}, E.E.Petryaikina^{3,4}, A.P.Kurkin³, O.G.Topilin³, M.I.Ayrapetyan^{1,3}, I.G.Rybkina³, A.A.Glazunov³

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

²Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;

³Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation;

⁴Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Для корреспонденции:

Айрапетян Максим Игоревич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и урологии-андрологии им. профессора Л.П.Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), врач – торакальный хирург торакального отделения Морозовской детской городской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы, врач – детский хирург Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9
Телефон: (929) 563-6573

E-mail: Dairmaxim@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0348-929X

Статья поступила 17.02.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Maxim I. Ayrapetyan, MD, PhD, Associate Professor at the L.P.Alexandrov Department of Pediatric Surgery, Urology and Andrology of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Thoracic Surgeon, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; Pediatric Surgeon, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University

Address: 1/9 4th Dobryninsky lane, Moscow, 119049, Russian Federation
Phone: (929) 563-6573

E-mail: Dairmaxim@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0348-929X

The article was received 17.02.2022, accepted for publication 28.10.2022

In this article, we report a case of primary hyperparathyroidism (PHPT) caused by ectopic parathyroid adenoma in a child. PHPT is an exceedingly rare disorder in the practice of pediatric endocrinologists and pediatric surgeons; approximately 300 cases have been reported so far. The identification of the locus of the ectopic parathyroid adenomas, as well as its surgical treatment are extremely complex and require a multidisciplinary approach. We used several diagnostic methods, including single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT), augmented reality (AR) diagnostics, and intraoperative neurophysiological monitoring. Given the fact that such tumors with atypical location are extremely rare, this case might be of interest not only for endocrinologists and surgeons, but also for general practitioners.

Key words: parathyroid adenoma, intraoperative neurophysiological monitoring, primary hyperparathyroidism

For citation: Morozov D.A., Petryaikina E.E., Kurkin A.P., Topilin O.G., Ayrapetyan M.I., Rybkina I.G., Glazunov A.A. Ectopic paraesophageal parathyroid adenoma: a case report of primary hyperparathyroidism in a child. *Vopr. prakt. pediatri. (Clinical Practice in Pediatrics)*. 2022; 17(5): 101–107. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-101-107

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – редкое заболевание в детском возрасте, в основе которого лежит повышенная продукция паратиреоидных гормонов (ПТГ) патологически измененной паращитовидной железой (ПЩЖ). Низкая встречаемость отчасти связана с малой осведомленностью врачей и с тем, что дети не распознают неспецифические признаки и симптомы, которые характеризуют ПГПТ, а также с бессимптомным течением [1, 2], что приводит к неточной или поздней постановке диагноза. ПГПТ обычно обусловлен солитарной аденомой ПЩЖ, которая в большинстве наблюдений расположена рядом с щитовидной железой. Однако в 2% случаев аденомы ПЩЖ могут быть эктопированы [3]. В классическом варианте лечение ПГПТ заключается в удалении аденомы околощитовидной железы, но при ее эктопии это может стать непростой задачей [1, 4, 5].

В статье представлено наблюдение лечения ребенка с ПГПТ, обусловленным эктопией аденомы ПЩЖ. Диагностический поиск локуса и хирургическое лечение эктопированных аденом ПЩЖ чрезвычайно сложны, требуют мультидисциплинарного подхода и соответствующей осведомленности специалистов. Учитывая редкость данной патологии в сочетании с атипичной локализацией, описанный нами случай может представлять интерес не только для эндокринологов и хирургов, но и для врачей общей практики.

Клиническое наблюдение

Девочка Г., 17 лет, отмечала жалобы на повышенную утомляемость, позже присоединилось изменение настроения, депрессивное состояние, что было расценено как определенные возрастные особенности ребенка. Полтора года назад у пациента появились приступы повышения артериального давления до 140–150/80–90 мм рт. ст., сопровождающиеся чувством тревоги, нервозности, тахикардией, затруднением дыхания, онемением и похолоданием конечностей. На догоспитальном этапе выявлены изменения при ультразвуковом исследовании (УЗИ) щитовидной железы – киста левой доли 0,5 × 0,4 см. Уровень ионизированного кальция составлял 1,58 ммоль/л (норма 1,13–1,32 ммоль/л). Эндокринологом по месту жительства был выставлен диагноз: одноузловой зоб, киста левой доли щитовидной железы, эутиреоз, гиперкальциемия неясной этиологии. При дополнительном обследовании определен уровень паратгормона – 318 пг/мл (норма 16–62 пг/мл), ионизированного кальция – 1,64 ммоль/л (норма 1,13–1,32 ммоль/л), общего кальция – 3,01 ммоль/л (норма 2,2–2,6 ммоль/л). Учитывая сохраняющиеся жалобы, клиниче-

скую картину и результаты лабораторного исследования, ребенок в срочном порядке направлен в отделение эндокринологии Морозовской детской клинической больницы Департамента здравоохранения г. Москвы.

В условиях стационара была подтверждена постоянная гиперкальциемия, гипофосфатемия, гиперпаратиреоз (в динамике 188,4–267,3 пг/мл). По данным биохимического анализа мочи регистрировали выраженную гиперкальциурию, соотношение кальция/креатинина в суточной моче 1,03 (0,04–0,6 ммоль/л). Учитывая полученные данные и отсутствие наследственного анамнеза гиперкальциемии, был исключен диагноз «семейной гипокальциурической гиперкальциемии», кальциурия носила вторичный характер. В ходе повторного УЗ-сканирования щитовидной железы и шеи убедительных данных за увеличение ПЩЖ получено не было.

Проведено комплексное клиническое обследование ребенка, значимых патологических изменений со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем зарегистрировано не было. При рентгенографии кистей – на фоне снижения плотности костной ткани в параартикулярных областях межфаланговых и пястнофаланговых суставов, а также в костях запястья определялись множественные мелкие «кистовидные просветления».

Для уточнения топографии ПЩЖ, следуя международному протоколу, выполнили компьютерную томографию (КТ) шеи, сцинтиграфию с технецием-99 (99mTc) (рис. 1) и комбинированную однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ) (рис. 2), по данным которых удалось установить признаки аденомы (гиперплазии?) нижней правой ПЩЖ.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза, клинических данных и результатов дополнительных методов исследования сложились основания для диагноза первичного гиперпаратиреоза, с большой долей вероятности обусловленного гиперплазией (аденомой) нижней правой ПЩЖ. Это логично определило показания к хирургическому лечению – ревизии шеи, щитовидной железы, ПЩЖ справа, удаления патологической ткани. В ходе предоперационного планирования анализ топографии и ангиоархитектоники шеи свидетельствовал о расположении увеличенной нижней правой ПЩЖ по задней поверхности правой доли щитовидной железы с нормальным кровоснабжением от ветки а. thyroidea inferior. С учетом запланированного оперативного приема, необходимости определенной мобилизации щитовидной железы было решено выполнить операцию по-

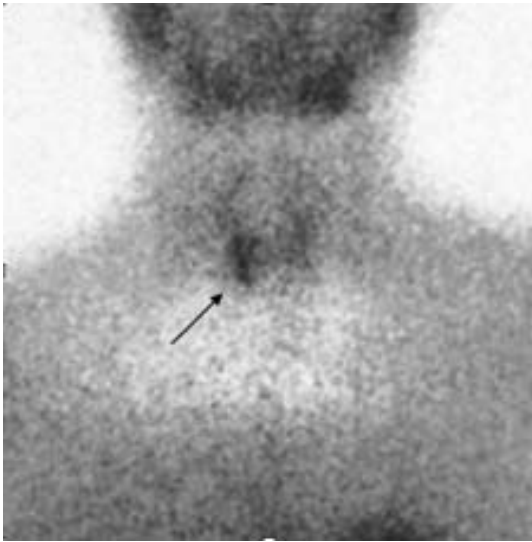


Рис. 1. Радионуклидное исследование с технецием-99 (99mTc). Стрелка – аденома паращитовидной железы.

Fig. 1. Diagnostic imaging with technetium-99m (99mTc). Arrow indicates the parathyroid adenoma.

средством воротникового доступа по Т.Кохеру, с частичным рассечением предтиреоидных мышц справа.

В ходе операции зарегистрировано нормальное строение щитовидной железы, правая доля легко выделена, боковая вена Т.Кохера отсутствовала. Под нейромониторингом выполнена ревизия нижнего полюса правой доли, последовательно выделена а. thyroidea inferior, установлен ход п. recurrens dext. Какого-либо отдельно расположенного опухолевидного образования при ревизии найдено не было, верхняя ПЩЖ была не изменена. Визуально, пальпаторно и по данным интраоперационного УЗИ нами была предположена «гиперплазия нижней ПЩЖ с частичным интрапаратиреальным расположением в нижнем полюсе щитовидной железы». Этот участок ткани казался плотнее на ощупь, имел очерченные границы, отличался оттенком цвета. Тактическое решение было принято консилиумом хирургов – ангиоархитектоника патологического локуса, а также ревизия соседних областей шеи с нейромониторингом возвратного гортанного нерва дали основание ограничиться оперативным приемом в объеме «селективной паратиреоидэктомии с частичной резекцией нижнего полюса правой доли щитовидной железы». Течение послеоперационного периода было гладкое, однако незначительное снижение уровня паратгормона (189–207,2 пг/мл), общего кальция (2,6–3,26 ммоль/л) и ионизированного кальция (1,32–1,41 ммоль/л) в крови в динамике свидетельствовали о не достигнутом результате операции, возможном наличии остаточной гиперфункционирующей паратиреоидной ткани или активности других ПЩЖ.

Было предпринято дополнительное обследование. Повторная КТ (рис. 3) с использованием «технологии дополненной реальности» (рис. 4) позволила визуализировать по заднелатеральной поверхности пищевода, кзади от резецированной правой доли щитовидной железы, образование овальной формы размерами 11 × 4,5 × 27 мм, накапливающее контрастный препарат идентично ткани щитовидной железы.

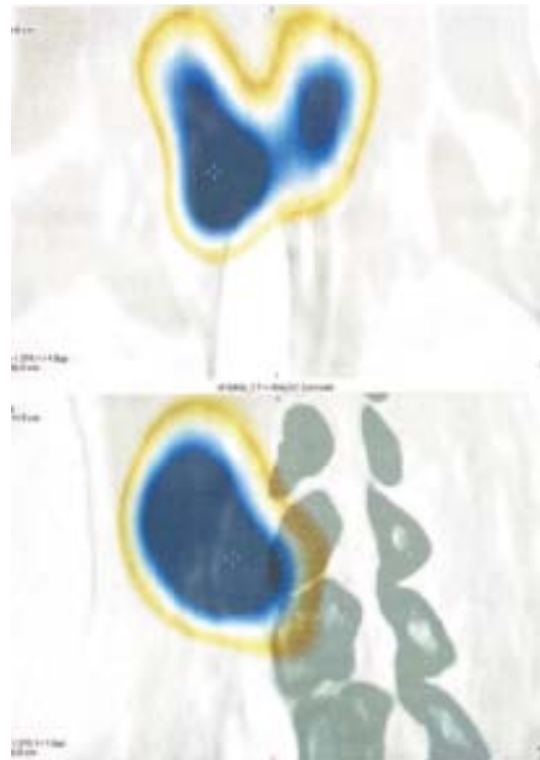


Рис. 2. Комбинированная однофотонная эмиссионная КТ/КТ (ОФЭКТ/КТ).

Fig. 2. Single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT).

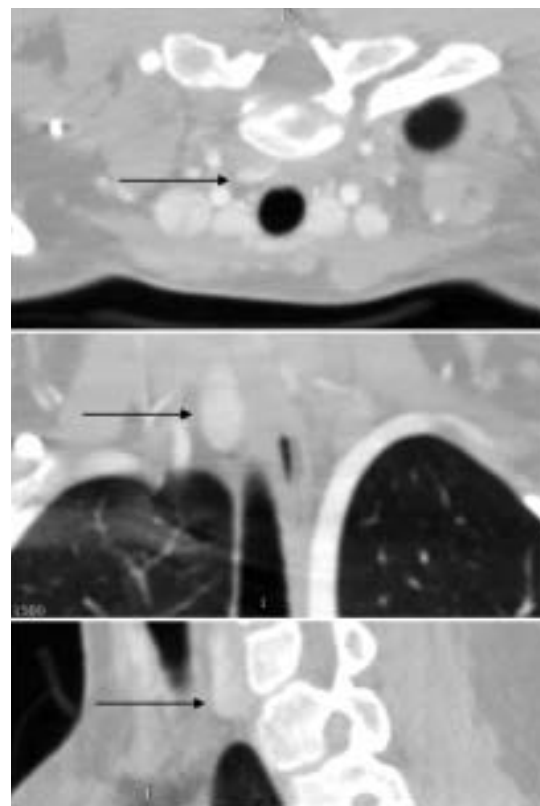


Рис. 3. Компьютерная томография с внутривенным контрастированием. Стрелка – аденома паращитовидной железы.

Fig. 3. Contrast-enhanced computed tomography. Arrow indicates the parathyroid adenoma.

Таким образом, основываясь на недостаточном снижении уровня паратгормона и результатах проведенного КТ-исследования, можно было судить о сохранении локуса патологической ткани между пищеводом и позвоночником. Консилиумом было принято решение о выполнении повторного оперативного вмешательства – расширенной ревизии шеи, паразофагеального пространства, удаления эктопированной паратиреоидной ткани. С учетом персистенции электролитных нарушений и ограниченных возможностей консервативной терапии гиперкальциемии вмешательство целесообразно было не откладывать и, несмотря на послеоперационную репарацию тканей шеи, выполнить на 10-е послеоперационные сутки.

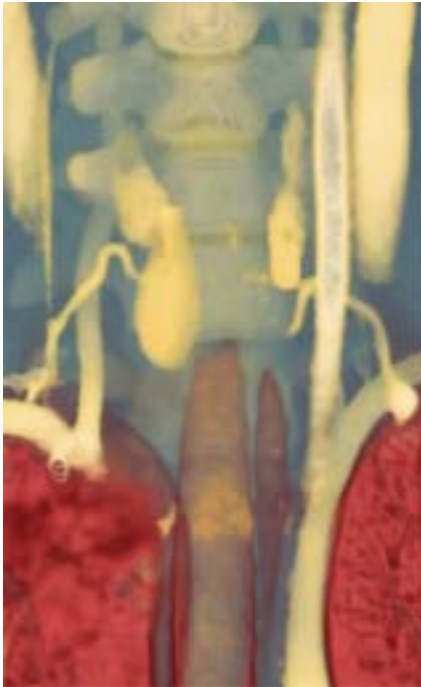


Рис. 4. Метод AR – диагностика в условиях дополненной реальности.

Fig. 4. Augmented reality diagnostics.

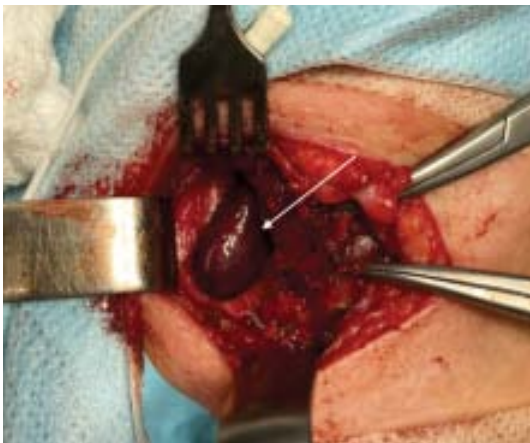


Рис. 5.1. Интраоперационная картина. Стрелка – аденома нижней правой парашитовидной железы.

Fig. 5.1. Intraoperative photo. Arrow indicates the adenoma of the lower right parathyroid gland.

В ходе повторной ревизии шеи правая доля щитовидной железы дополнительно мобилизована медиально. Под контролем хода возвратного нерва, нейромониторингом осуществлен доступ к пищеводу, где по его боковой поверхности, ближе к позвоночнику, обнаружено овоидное опухолевидное образование размерами $1 \times 0,5 \times 2,7$ см мягкоэластической структуры, темно-коричневого цвета (рис. 5). Диссекция опухоли установила ее артериальное и венозное кровоснабжение посредством отдельных выраженных сосудов, уходящих к средней линии шеи. Опухоль удалена, произведен биохимический анализ крови – интраоперационный мониторинг уровня ПТГ через 15 мин после удаления эктопированной ПЩЖ. Уровень гормона составил 64 пг/мл (норма 16–62 пг/мл), что подтвердило адекватность выполненного оперативного приема. Послеоперационный период протекал без осложнений, ребенок выписан из стационара под наблюдение врача-эндокринолога.

Морфологическая картина свидетельствовала об аденоме ПЩЖ (рис. 6). В клинике ребенку также была проведена молекулярно-генетическая диагностика, по результатам которой данных за мутации в исследуемой панели генов выявлено не было.

Обсуждение

В практике детских эндокринологов и детских хирургов ПГПТ встречается крайне редко, всего документально коллегами описано около 300 случаев. По данным мировой литературы, распространенность ПГПТ составляет от 1:300 000 до 2–5:100 000 детей [6–8]. ПГПТ чаще вызывается солитарной аденомой (80% случаев), реже – множественными аденомами (5%), гиперплазией (10–15%) или карциномой околощитовидных желез (<1%) [9]. Авторские коллективы отмечают, что у детей в большинстве случаев клинические проявления более выражены, чем у взрослых [10, 11], однако есть описания бессимптомного течения [1, 2].

Основным методом лечения является хирургическое удаление патологических очагов, и от радикальности выполненной операции зависит ремиссия ПТПГ. Сложность в диагностике и хирургии ПГПТ связана с возможными вариантами эктопии.



Рис. 5.2. Макроскопическая картина удаленной аденомы парашитовидной железы.

Fig. 5.2. Gross specimen of the removed parathyroid adenoma.

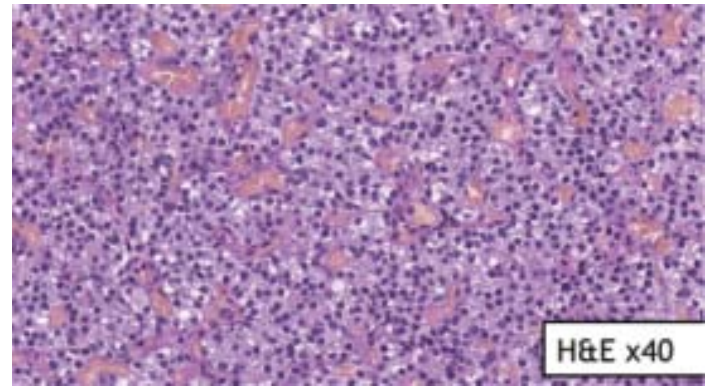
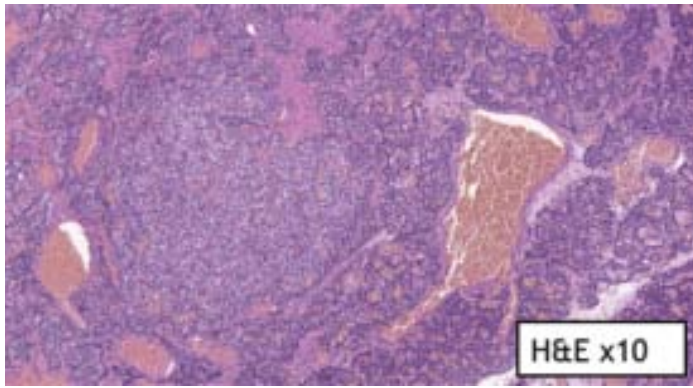


Рис. 6. Морфологическая картина аденомы паращитовидной железы. Неопластическая ткань представлена протоковыми структурами, выполненными главными клетками (паратиреоцитами) с умеренной цитологической атипией. Просматриваются многочисленные тонкостенные полнокровные сосуды. Митотическая активность крайне низкая.

Fig. 6. Morphological pattern of parathyroid adenoma. Neoplastic tissue is represented by ductal structures composed of parathyroid cells with moderate atypia. There are numerous thin-walled full blood vessels. Mitotic activity is extremely low.

В литературе описано всего около 10 подобных наблюдений у детей [3, 12]. Нередкими являются случаи повторных оперативных вмешательств при ПТПГ, по данным различных коллективов составляя 11–17% [8, 13]; очевидно, что основной причиной реопераций является многообразие вариантов расположения и количества патологических локусов.

Для хирурга необходимо иметь полное представление об эмбриологическом развитии, нормальной анатомии ПЩЖ и потенциальных вариантах эктопии. В процессе эмбрионального развития из III и IV жаберных карманов образуются верхняя и нижняя пары ПЩЖ, причем их относительное положение инвертируется, когда они мигрируют в направлении их конечного местоположения. Верхняя ПЩЖ является дериватом IV жаберного кармана, а нижняя, совместно с тимусом, – III [7, 21, 23]. Нижние ПЩЖ наиболее часто располагаются атипично, что, вероятно, является результатом более сложного процесса миграции, вектор которого направлен кранио-каудально. Эктопия ПЩЖ может встречаться почти у каждого второго (до 45%), располагать-

ся в тимусе или передневерхнем средостении, в области связки щитовидной железы, интрапиреодно, в аортопульмональном окне, перикарде, слизистой оболочке грушевидной пазухи и даже в заднем шейном треугольнике [7, 12, 21].

В зарубежной литературе описаны разные номенклатуры вариантов топического расположения ПЩЖ, однако одной из наиболее цитируемых (рис. 7) является классификация проф. Nancy D. Perrier [24]:

Тип А: железа интимно прилегает к задней паренхиме щитовидной железы – классическое место нормальной железы.

Тип В: располагается позади паренхимы щитовидной железы в трахеопищеводной борозде. Разновидность – тип В+, при котором эмбрионально не мигрировавшая железа находится высоко в области бифуркации сонной артерии или нижней челюсти.

Тип С: железа локализована в трахеопищеводной борозде на уровне нижнего полюса щитовидной железы или ниже, ближе к ключице. Ее трудно визуализировать, и интраопера-

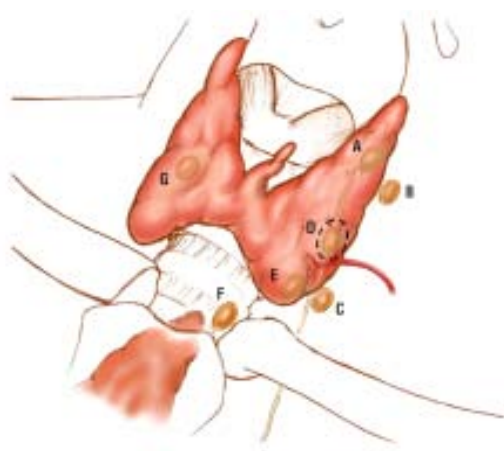


Рис. 7. Иллюстрация, изображающая одномерное положение желез с использованием системы номенклатуры, предложенной Nancy D. Perrier et al. [24].

Fig. 7. Picture demonstrating the one-dimensional position of the glands using the nomenclature system proposed by Nancy D. Perrier et al. [24].

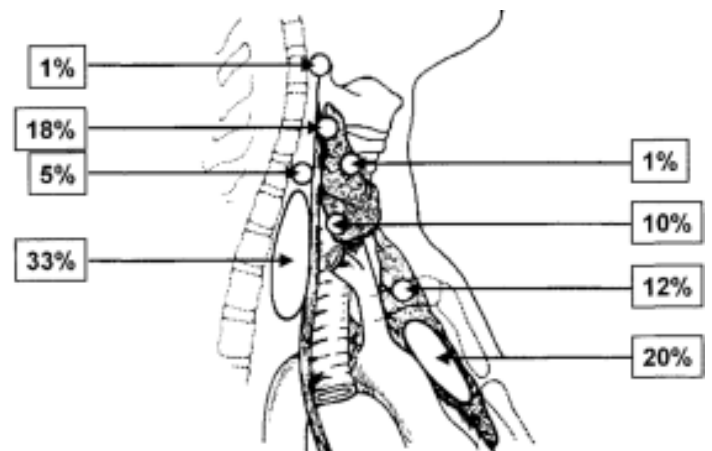


Рис. 8. Иллюстрация, изображающая расположение аномальных околощитовидных желез, обнаруженных при повторной операции одной группой [25].

Fig. 8. Picture demonstrating the location of abnormal parathyroid glands detected during repeated surgery by one group [25].

ционно она может быть ошибочно принята за пищевод при пальпации.

Тип D: железа расположена в непосредственной близости к возвратному гортанному нерву, что может сделать удаление трудным технически (предоперационная визуализация не позволяет прогнозировать подобную опасность)

Тип E: железа локализована позади нижнего полюса щитовидной железы и считается наиболее удобной для резекции.

Тип F: находится непосредственно в щитовидной связке (thyrothymic ligament). Часто это называют «эктопической» формой. Во время резекции железы подобного локуса можно извлечь верхнюю порцию вилочковой железы.

Тип G: интратиреоидное расположение – наиболее редкое из представленных расположений.

В нашем наблюдении ПЩЖ располагалась между пищеводом и позвоночником, в проекции нижнего полюса щитовидной железы, имея особенное ненормальное кровоснабжение.

Однако необходимо отметить, что при трансформации в аденоматозные или гиперпластические ПЩЖ увеличиваются и их расположение может также быть несколько изменено [25] (рис. 8). Для определения локализации гиперплазированных или опухолево-измененных ПЩЖ должны быть использованы ультразвуковая диагностика, томография шеи, радиоизотопное сканирование с ^{99m}Tc , КТ, комбинированная ОФЭКТ/КТ [4, 15]. Согласно литературным данным, чувствительность УЗИ составляет 55–93% при визуализации солитарной аденомы. Подобный диапазон цифр во многом связан с локализацией очагов, которые могут располагаться в средостении или рядом со структурами (трахея, пищевод), заполненными воздухом [7, 16, 17]. Кроме того, УЗИ является «операторозависимым методом» исследования, его результат связан с квалификацией и опытом специалиста и техническими характеристиками оборудования.

Чувствительность радиоизотопного сканирования с ^{99m}Tc , по разным данным, составляет 68–97% [7, 17, 18]. Было показано, что дополнительное использование ОФЭКТ, которое позволяет получать трехмерные изображения, повышает чувствительность [7, 17]. При обнаружении эктопированных аденом использование сцинтиграфии более предпочтительно, чем УЗИ. Однако авторы подчеркивают, что комбинация данных методов повышает чувствительность диагностики (73–95%), что является важным в точности определения локализации патологической ткани. КТ-исследование может дополнить вышеописанные методы при сложности установления топика и при необходимости проведения повторных оперативных вмешательств. Используемый нами метод дополненной реальности помог четко визуализировать зону интереса и послужил важным звеном в планировании операции и минимизации доступа.

Неэффективность, неадекватность оперативного вмешательства могут быть связаны либо с множественными патологическими локусами паратиреоидной ткани, либо с атипичной локализацией одного из них. С целью подтверждения локализации патологического процесса и полноты объема выполненной операции ряд коллег используют введение метиленового синего, замороженную секцию образца ткани, радионавигацию и флюоресцентные техники. Большинство

из них с осторожностью или вообще не применяются у детей, другие требуют специального технического оснащения.

Нами при повторной операции был выбран метод интраоперационного мониторинга уровня ПТГ, который рядом авторов также считается методом выбора при лечении ПГПТ, контроля адекватности операции [7, 19, 20]. Благодаря периоду полураспада ПТГ, который составляет менее 5 мин, удаление аномальной гиперсекретирующей ПЩЖ приводит к быстрому снижению уровня ПТГ. Забор крови производится до операции и через 10–15 мин после удаления аномального участка. О верно выполненном оперативном приеме свидетельствует снижение уровня ПТГ более чем на 50%. Безусловно, выполнение данного метода требует слаженной работы разных отделений клиники, операционной, лаборатории. Интраоперационный мониторинг ПТГ позволяет избежать повторных операций и добиться необходимого результата.

Заключение

Клиническое наблюдение демонстрирует неоднозначность диагностики и хирургического лечения ребенка с ПГПТ, обусловленным эктопией аденомы ПЩЖ. Верификация ПГПТ, связанного с гиперплазией или опухолевым поражением ПЩЖ, требует исключительно мультидисциплинарного подхода, а также определенного опыта педиатра, эндокринолога, детского хирурга, морфолога и врачей функциональной диагностики. Окончательный клинический диагноз должен быть основан на комплексном анализе клинических и дополнительных методов исследования, морфологических данных, тщательной оценке интраоперационной ситуации. Предоперационное планирование должно учитывать возможные вариации хода операции, готовность применить дополнительную интраоперационную диагностику, навигацию и мониторинг.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента или его родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from patient or his parents or legal representatives.

Литература / References

1. Stephen AE, Mannstadt M, Hodin RA. Indications for Surgical Management of Hyperparathyroidism: A Review. *JAMA Surg.* 2017 Sep 1;152(9):878–882. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.1721

2. Allen DB, Friedman AL, Hendricks SA. Asymptomatic primary hyperparathyroidism in children. Newer methods of preoperative diagnosis. *Am J Dis Child.* 1986 Aug; 140(8):819-21. DOI: 10.1001/archpedi.1986.02140220101043
3. Levine DS, Wiseman SM. Fusion imaging for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010 Mar;10(3):353-63. DOI: 10.1586/era.10.11
4. Callender GG, Grubbs EG, Vu T, Hofstetter WL, Fleming JB, Woodburn KL, et al. The fallen one: the inferior parathyroid gland that descends into the mediastinum. *J Am Coll Surg.* 2009 May;208(5):887-93; discussion 893-5. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.032
5. Шкода АС, Покровский КА, Османов ОМ, Брагин АГ, Григорян СМ. Случай торакоскопического удаления за грудиной эктопированной аденомы паращитовидной железы. *Анналы хирургии.* 2017;22(3):170-2. / Shkoda AS, Pokrovskiy KA, Osmanov OM, Bragin AG, Grigoryan SM. The case of thoracoscopic removal of ectopic parathyroid adenoma. *Annaly khirurgii.* DOI: 10.18821/1560-9502-2017-22-3-170-172 (In Russian).
6. Roizen J, Levine MA. Primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *J Chin Med Assoc.* 2012 Sep;75(9):425-34. DOI: 10.1016/j.jcma.2012.06.012
7. Alagaratnam S, Kurzawinski TR. Aetiology, Diagnosis and Surgical Treatment of Primary Hyperparathyroidism in Children: New Trends. *Horm Res Paediatr.* 2015 May 1. DOI: 10.1159/000381622
8. Mallet E; Working Group on Calcium Metabolism. Primary hyperparathyroidism in neonates and childhood. The French experience (1984-2004). *Horm Res.* 2008;69(3):180-8. DOI: 10.1159/000112592
9. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol.* 2018 Feb;14(2):115-125. DOI: 10.1038/nrendo.2017.104
10. Мамедова ЕО, Мокрышева НГ, Рожинская ЛЯ. Особенности первичного гиперпаратиреоза у пациентов молодого возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2018;64(3):163-169. / Mamedova EO, Mokrysheva NG, Rozhinskaya LYa. Characteristics of primary hyperparathyroidism in young patients. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(3):163-169. DOI: 10.14341/probl9399 (In Russian).
11. Гостимский АВ, Матвеева ЗС, Романчишен АФ, Карпатский ИВ, Передерев СС, Лисовский ОВ, и др. Первичный гиперпаратиреоз в детском возрасте. *Педиатр.* 2017;8(5):20-24. / Gostimsky AV, Matveeva ZS, Romanchishen AF, Karpatskiy IV, Peredereev SS, Lisovsky OV, et al. Primary hyperparathyroidism in childhood. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(5):20-24. DOI: 10.17816/PED8520-24 (In Russian).
12. Liu X, Sun L, Shao M, Li P, Liu W, Zhang X, et al. Primary hyperparathyroidism due to ectopic parathyroid adenoma in an adolescent: a case report and review of the literature. *Endocrine.* 2019 Apr;64(1):38-42. DOI: 10.1007/s12020-019-01875-3
13. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005 Apr;115(4):974-80. DOI: 10.1542/peds.2004-0804
14. Tao X, Liu C, Bai Y, Fu M, Wang Y. [Diagnosis and treatment of primary parathyroid occupying lesions]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2014 Mar;28(6):369-72. Chinese.
15. Payne SJ, Smucker JE, Bruno MA, Winner LS, Saunders BD, Goldenberg D. Radiographic evaluation of non-localizing parathyroid adenomas. *Am J Otolaryngol.* 2015 Mar-Apr;36(2):217-22. DOI: 10.1016/j.amjoto.2014.10.036
16. Patel CN, Scarsbrook AF. Multimodality imaging in hyperparathyroidism. *Postgrad Med J.* 2009 Nov;85(1009):597-605. DOI: 10.1136/pgmj.2008.077842
17. Patel CN, Salahudeen HM, Lansdown M, Scarsbrook AF. Clinical utility of ultrasound and 99mTc sestamibi SPECT/CT for preoperative localization of parathyroid adenoma in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Radiol.* 2010 Apr; 65(4):278-87. DOI: 10.1016/j.crad.2009.12.005
18. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005 Mar;132(3):359-72. DOI: 10.1016/j.otohns.2004.10.005
19. Insogna KL. Primary Hyperparathyroidism. *N Engl J Med.* 2018 Sep 13; 379(11):1050-1059. DOI: 10.1056/NEJMc1714213
20. Dobrinja C, Santandrea G, Giacca M, Stenner E, Ruscio M, de Manzini N. Effectiveness of Intraoperative Parathyroid Monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. *Int J Surg.* 2017 May;41 Suppl 1:S26-S33. DOI: 10.1016/j.ijisu.2017.02.063
21. Uslu A, Okut G, Tercan IC, Erkul Z, Aykas A, Karatas M, et al. Anatomical distribution and number of parathyroid glands, and parathyroid function, after total parathyroidectomy and bilateral cervical thymectomy. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jun;98(23):e15926. DOI: 10.1097/MD.00000000000015926
22. Wang C. The anatomic basis of parathyroid surgery. *Ann Surg.* 1976 Mar; 183(3):271-5. DOI: 10.1097/0000658-197603000-00010
23. Gomes EM, Nunes RC, Lacativa PG, Almeida MH, Franco FM, Leal CT, et al. Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease. *Acta Cir Bras.* 2007 Mar-Apr;22(2):105-9. DOI: 10.1590/s0102-86502007000200005
24. Perrier ND, Edeiken B, Nunez R, Gayed I, Jimenez C, Busaidy N, et al. A novel nomenclature to classify parathyroid adenomas. *World J Surg.* 2009 Mar; 33(3):412-6. DOI: 10.1007/s00268-008-9894-0
25. Mariani G, Gulec SA, Rubello D, Boni G, Puccini M, Pelizzo MR, et al. Preoperative localization and radioguided parathyroid surgery. *J Nucl Med.* 2003 Sep; 44(9):1443-58.

Информация о соавторах:

Морозов Дмитрий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. акад. Ю.Е.Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова; заведующий кафедрой детской хирургии и урологии-андрологии им. Л.П.Александрова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
E-mail: damorozov@list.ru

Петрайкина Елена Ефимовна, доктор медицинских наук, профессор, президент Морозовской детской городской клинической больницы, директор Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
E-mail: lepet_morozko@mail.ru

Куркин Александр Павлович, заместитель главного врача по хирургической помощи Морозовской детской городской клинической больницы
E-mail: kurkin.1974@list.ru

Топилин Олег Григорьевич, заведующий торакальным хирургическим отделением Морозовской детской городской клинической больницы
E-mail: topilin@icloud.com

Рыбкина Ирина Георгиевна, заведующая эндокринологическим отделением Морозовской детской городской клинической больницы
E-mail: ribkinairina@mail.ru

Глазунов Антон Александрович, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации Морозовской детской городской клинической больницы
E-mail: anton-glazunov@mail.ru

Information about co-authors:

Dmitry A. Morozov, MD, PhD, DSc, Professor, Director of the Academician Y.E.Veltishchev Pediatrics Research Institute; Head of L.P.Alexandrov Department of Pediatric Surgery, Urology and Andrology of the I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
E-mail: damorozov@list.ru

Elena E. Petryaikina, MD, PhD, DSc, Professor, President of Morozov Children's City Clinical Hospital, Director of the Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University
E-mail: lepet_morozko@mail.ru

Alexander P. Kurkin, Deputy Head Doctor for Surgical Care of Morozov City Children's City Clinical Hospital
E-mail: kurkin.1974@list.ru

Oleg G. Topilin, Head of Thoracic Surgery Department of Morozov Children's City Clinical Hospital
E-mail: topilin@icloud.com

Irina G. Rybkina, Head of Endocrinology Department of Morozov Children's City Clinical Hospital
E-mail: ribkinairina@mail.ru

Anton A. Glazunov, Anesthesiologist-resuscitator of Department of Anesthesiology and Resuscitation of Morozov Children's City Clinical Hospital
E-mail: anton-glazunov@mail.ru

Аппендикулярный перитонит как вариант манифестации болезни Крона на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19

В.П.Гаврилюк¹, И.В.Поддубный², В.В.Сытьков², Д.А.Северинов¹, Э.И.Алиева³,
О.В.Щербакова⁴, Е.В.Донская⁵, В.А.Мучкина⁵, К.Н.Толстов³, П.А.Антощенко⁵

¹Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация;

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова, Москва, Российская Федерация;

³Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация;

⁴Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, Москва, Российская Федерация;

⁵Областная детская клиническая больница, Курск, Российская Федерация

Гиперактивация иммунной системы, наблюдаемая у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, может явиться пусковым фактором развития ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе и болезни Крона. В работе представлены два клинических случая манифестации болезни Крона у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19, причем вариантом манифестации в обоих случаях является разлитой гнойный аппендикулярный перитонит. В первом случае ребенку выполнена традиционная аппендэктомия и санация брюшной полости. Выбор традиционной аппендэктомии при данном варианте патологического процесса привел к осложненному течению послеоперационного периода и повторным операциям, в том числе по поводу сформировавшихся внутрибрюшных абсцессов и кишечного свища, что наиболее характерно для болезни Крона. Однако диагностика болезни Крона в первом случае была запоздалой после многочисленных оперативных вмешательств. Относительно второго случая ситуация иная: несмотря на явные проявления острой респираторной вирусной инфекции (боли в горле, повышение температуры тела), стертую клиническую картину острого аппендицита, выполнение первичной лапароскопической аппендэктомии и одномоментной санации брюшной полости в комбинации с ранним началом специфической терапии болезни Крона позволило избежать повторных оперативных вмешательств. В обоих случаях пациенты по установлению диагноза были направлены в профильные клиники для подбора специфической терапии. По нашему мнению, стоит обратить пристальное внимание на пациентов детского возраста с новой коронавирусной инфекцией, имеющих болевой абдоминальный синдром, так как это может быть дебютом воспалительного заболевания кишечника.

Ключевые слова: острый аппендицит, перитонит, дети, болезнь Крона, новая коронавирусная инфекция

Для цитирования: Гаврилюк В.П., Поддубный И.В., Сытьков В.В., Северинов Д.А., Алиева Э.И., Щербакова О.В., Донская Е.В., Мучкина В.А., Толстов К.Н., Антощенко П.А. Аппендикулярный перитонит как вариант манифестации болезни Крона на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 108–114. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-108-114

Appendicular peritonitis as a variant of Crohn's disease manifestation in children recovered from a novel coronavirus infection COVID-19

V.P.Gavriluk¹, I.V.Poddubny², V.V.Sytkov², D.A.Severinov¹, E.I.Alieva³, O.V.Shcherbakova⁴,
E.V.Donskaya⁵, V.A.Muchkina⁵, K.N.Tolstov³, P.A.Antoshchenko⁵

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation;

²A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation;

³Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation;

Для корреспонденции:

Северинов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования Курского государственного медицинского университета

Адрес: 305041, Курск, ул. К.Маркса, 3
Телефон: (920) 262-1555
E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4460-1353

Статья поступила 24.09.2022 г., принята к печати 28.10.2022 г.

For correspondence:

Dmitry A. Severinov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University

Address: 3 K.Marx str., Kursk, 305041, Russian Federation
Phone: (920) 262-1555
E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4460-1353

The article was received 24.09.2022, accepted for publication 28.10.2022

⁴I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

⁵Regional Children's Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

Immune changes arising against the background of COVID-19 can lead to the manifestation of autoimmune diseases and provoke the development of Crohn's disease. In the presented work, we describe two clinical cases of manifestation of Crohn's disease in children after suffering a novel coronavirus infection COVID-19. Moreover, the variant of manifestation in both cases was spilled purulent appendicular peritonitis. In the first case, the child underwent a traditional appendectomy and abdominal sanitation. However, the choice of traditional appendectomy in this version of the pathological process led to severe consequences for the patient (a complicated postoperative period and multiple surgical interventions), including for the formed intraperitoneal abscesses and intestinal fistula, which is most characteristic of Crohn's disease. Therefore, the patient was diagnosed with Crohn's disease only after numerous operations. Regarding the second case, the situation was completely different, despite the obvious manifestations of ARVI (sore throat, fever), which led to the belated diagnosis of appendicitis in this child. Laparoscopic appendectomy and simultaneous adequate abdominal sanitation made it possible to avoid repeated surgical interventions in this case. In both cases, patients at the diagnosis were sent to federal clinics to select specific therapy. In our opinion, it is worth paying close attention to pediatric patients with a novel coronavirus infection and abdominal pain syndrome since this may be onset of inflammatory bowel disease.

Key words: acute appendicitis, peritonitis, children, Crohn's disease, novel coronavirus infection.

For citation: Gavrilyuk V.P., Poddubny I.V., Sytkov V.V., Severinov D.A., Alieva E.I., Shcherbakova O.V., Donskaya E.V., Muchkina V.A., Tolstov K.N., Antoshchenko P.A. Appendicular peritonitis as a variant of Crohn's disease manifestation in children recovered from a novel coronavirus infection COVID-19. *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2022; 17(5): 108–114. (In Russian). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-5-108-114

В настоящее время на фоне пандемии COVID-19 отмечается значительный рост количества пациентов детского возраста, госпитализированных в тяжелом состоянии в хирургический стационар с такой патологией, как острый аппендицит, аппендикулярный перитонит [1]. Увеличение числа таких пациентов, вероятно, может быть связано с боязнью родителей обращаться за медицинской помощью во время пандемии, а также с неясными симптомами хирургической нозологии, успешно маскирующейся под проявления вирусных инфекционных заболеваний или же протекающих на их фоне [2]. Во многих странах Европы отмечается увеличение количества детей, обратившихся за помощью с болями в животе на 3–4-е сутки заболевания, когда возникают осложненные формы аппендицита [3, 4]. Прогрессивно нарастает число детей с аппендикулярным перитонитом, перенесших COVID-19, что является предметом интереса современных исследователей, так как диагностика хирургической патологии у таких пациентов значительно затруднена ввиду ярких проявлений, характерных для новой коронавирусной инфекции [5]. Однако не стоит забывать и про редкие варианты нозологий, которые называют аппендицитоподобными (острый мезаденит, инвагинация кишечника, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) и пр.)

Согласно данным зарубежных авторов, иммунные изменения (выраженный системный иммунный ответ как реакция или вариант «цитокинового шторма»), возникающие на фоне COVID-19, могут привести к проявлению аутоиммунных заболеваний или длительно поддерживать воспалительные процессы в тех или иных органах (например, кишечной стенке) [6, 7]. Бесспорно, такие изменения в организме могут провоцировать развитие болезни Крона (БК). В представленной работе мы описываем два клинических случая манифестации БК после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 [8, 9], причем вариантом манифестации в обоих случаях является разлитой гнойный аппендикулярный перитонит. Принципиально важным является подход (и выбор доступа) к оперативному лечению пациентов детского возраста с данной нозологией.

Клиническое наблюдение 1

Пациент М., 6 лет. *Первая госпитализация:* в приемное отделение ОБУЗ «Областная детская клиническая больница» (ОДКБ) обратилась мать с мальчиком М., 6 лет, с жалобами на боли в животе умеренной интенсивности, повышение температуры тела до 38,5°C. Известно, что ребенок болен в течение трех дней. При уточнении анамнеза выяснено, что за 2 нед. до обращения ребенок перенес новую коронавирусную инфекцию, лабораторно подтвержденную (тест полимеразной цепной реакции (ПЦР) к COVID-19 положительный), клинические проявления соответствовали течению острой респираторной вирусной инфекции. При обследовании выявлен лейкоцитоз ($16,5 \times 10^9/\text{л}$), при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости – признаки деструктивного аппендицита (диаметр червеобразного отростка 9–10 мм, в малом тазу большое количество неоднородного выпота), стоит отметить, что ребенок повышенного питания, на момент госпитализации вес – 54 кг. Выполнено оперативное вмешательство – традиционным доступом в правой подвздошной области вскрыта брюшная полость, по вскрытию выделилось до 200 мл гнойного выпота, при ревизии гнойное содержимое отмечается по правому боковому каналу, в малом тазу. В рану выведен купол слепой кишки, аппендикс утолщен до 10 мм, в средней трети множественные перфоративные отверстия диаметром до 3 мм, прикрытые фибрином (рис. 1). Выполнена антеградная аппендэктомия, культя червеобразного отростка погружена в кيسетный и Z-образный швы. После чего произведена санация брюшной полости 1,5 л раствора водного фурацилина (1:5000) до чистых вод, в малый таз установлен трубчатый дренаж. Диагноз после операции: Острый гангренозно-перфоративный аппендицит. Диффузный фибринозно-гнойный перитонит.

После оперативного вмешательства ребенок находился на лечении в отделении анестезиологии-реанимации (ОАР) в течение 10 дней ввиду тяжести состояния, а также выраженного пареза кишечника, что потребовало многократных стимуляций прозергином. Дренаж удален на 3-и сутки. Нача-

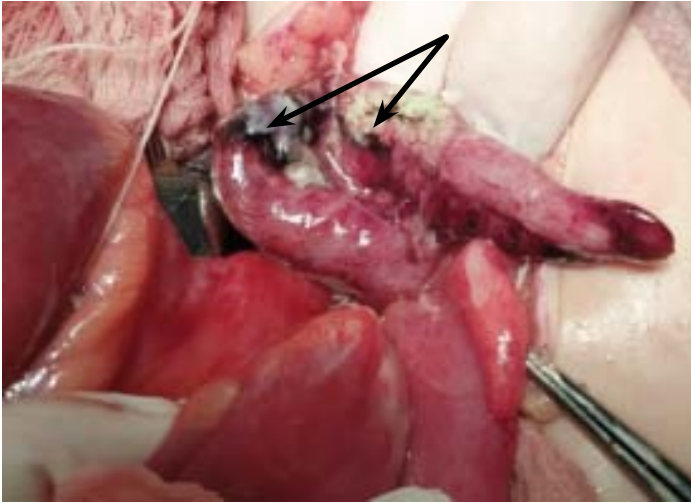


Рис. 1. Интраоперационная картина, аппендэктомия открытым способом, мальчик М., 6 лет (гангренозно-перфоративный аппендицит), стрелками указаны перфоративные отверстия.

Fig. 1. Intraoperative image, open appendectomy, 6-year-old boy M. (gangrenous and perforated appendicitis), arrows indicate perforations.

ло энтерального кормления – на 8-е сутки. После контроля усвоения ребенок переведен в хирургическое отделение. Швы сняты на 12-е сутки. Выписан на амбулаторный этап на 19-е сутки с момента госпитализации.

Вторая госпитализация: через 6 дней ребенок госпитализирован в отделение детской хирургии в связи с жалобами на боли в животе умеренной интенсивности без четкой локализации, повышение температуры тела до 38,8°C, рвоту до 4 раз. Мать отмечает отсутствие аппетита у ребенка. При обследовании: лейкоцитоз – $18,2 \times 10^9/\text{л}$, при УЗИ органов брюшной полости – имеют место три ограниченных жидкостных образования, в левой подвздошной области диаметром до 5 см (стенки образований плотные, содержимое дисперсное). Ребенок осмотрен коллегиально, имеются признаки перитонита (мышечный дефанс в левых отделах). Учитывая вышесказанное, выставлен предварительный диагноз: «Межпетельные абсцессы брюшной полости (3). Состояние после острого деструктивного аппендицита, диффузного фибринозно-гнойного перитонита». В экстренном порядке после инфузионной терапии выполнена срединная лапаротомия, с техническими трудностями, обусловленными наличием плотных спаечных сращений, осуществлен доступ в брюшную полость. При ревизии в нижних отделах слева определяются три округлых образования, диаметром до 5–5,5 см максимально, прикрыты прядями большого сальника хрящевидной плотности, стенки образований представлены конгломератом петель тонкого (подвздошная кишка) и толстого (сигмовидная кишка) отделов кишечника. При разделении внутрибрюшного инфильтрата выделилось до 25 мл густого сливкообразного гноя. Выполнено частичное разделение образований, при выделении петель подвздошной кишки в данной области обнаружены плотные сращения стенок, при разделении которых отмечается риск перфорации – выполнена резекция участка подвздошной кишки, наложен анастомоз конец-в-конец, проведено промывание

брюшной полости, наложена лапаростома. Диагноз после операции: «Межпетельные абсцессы брюшной полости (3). Оментит. Спайки брюшной полости. Состояние после острого деструктивного аппендицита, диффузного фибринозно-гнойного перитонита». По завершению оперативного пособия ребенок переведен в ОАР. На 2-е и 4-е сутки выполнены программированные ревизии и санации брюшной полости. Послеоперационный период осложнялся выраженным парезом кишечника, явлениями ранней спаечной кишечной непроходимости. Выписан на амбулаторный этап на 33-и сутки.

Третья госпитализация через 4 нед. после выписки, когда появились жалобы на гиперемии и отечность в нижней трети послеоперационного рубца по средней линии, боли умеренной интенсивности, распирающего характера. При осмотре выявлено свищевое отверстие до 3 мм в диаметре, в центре очага гиперемии, скудное отделяемое из свищевого хода. В экстренном порядке выполнено иссечение краев свищевого хода (общий диаметр до 2 см), выделилось до 5 мл мутного содержимого, при ревизии – свищевой ход в пределах подкожно-жировой клетчатки, на дне раны обнаружена лигатура, последняя удалена, выполнена санация свищевого хода, установлен пластинчатый дренаж. Диагноз после операции: Лигатурный свищ послеоперационного рубца.

Четвертая госпитализация через несколько дней после выписки с жалобами на повторную рвоту, боли в животе спастического характера, преимущественно в параумбиликальной области и правых отделах живота. Ребенок госпитализирован с признаками частичной кишечной непроходимости, проводилась посиндромная терапия и стимуляция кишечника прозеринном. При рентгенографическом исследовании пассажа контрастного вещества (бариевая взвесь) по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ) отмечается замедление транзита. Выписан на амбулаторный этап, показаний к оперативному вмешательству не было.

Пятая госпитализация через 2 нед. с жалобами на образование свища по срединному послеоперационному рубцу в околопупочной области. В экстренном порядке под общим обезболиванием выполнено иссечение окружающих свищевой ход тканей, удалена лигатура, установлен дренаж, наложена повязка. На 2-е сутки появились жалобы на наличие обильного отделяемого из раны с каловым запахом. По данным УЗИ органов брюшной полости определяется свищевой ход диаметром до 1 см, связанный с кишкой, имеются выраженные инфильтративные изменения мягких тканей (рис. 2).

Выполнена релапаротомия, по вскрытии брюшной полости имеет место выраженный спаечный процесс, с наибольшей локализацией в области пупочного кольца и нижних отделах брюшной полости. Петли тонкой кишки плотно спаяны между собой, фиксированы к передней брюшной стенке. Поэтапно с техническими трудностями, обусловленными выраженным спаечным процессом и плотной фиксацией петель между собой, выполнена мобилизация тонкой кишки. При разделении спаек и постепенной мобилизации подвздошной кишки на 30 см от илеоцекального угла обнаружены спаянные в плотный конгломерат между собой 5

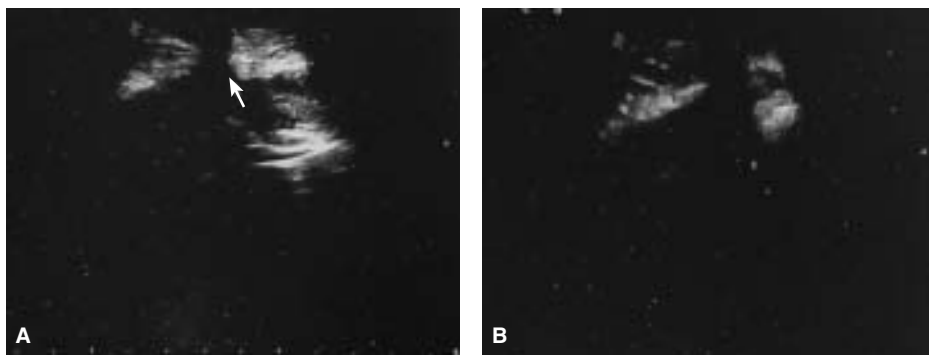


Рис. 2. Данные УЗИ ОБП мальчика М., 6 лет, при появлении специфического отделяемого из раны (А, В – сканы передней брюшной стенки в области наружного свища, стрелкой указан свищевой ход).

Fig. 2. Ultrasound imaging of the abdomen in a 6-year-old boy M. with specific discharge from the wound (A, B – scans of the anterior abdominal wall in the area of the external fistula, the arrow indicates the fistulous passage).

«двустволок», две из них жестко фиксированы между собой, здесь же определяется свищевое отверстие диаметром около 8 мм, ход от которого продолжается в тканях брюшной стенки (протяженность хода – 2 см, диаметр – 5 мм) (рис. 3).

Выполнена резекция участка подвздошной кишки со свищами, наложен прямой анастомоз. Через прямую кишку проведена интубация кишечника, зонд заведен за зону анастомоза на 70 см. Лапаротомная рана послойно ушита наглухо. Послеоперационный период протекал без осложнений.

По результатам гистологического исследования резецированного участка подвздошной кишки – выраженная полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация, в мышечном слое гигантоклеточные гранулемы; картина может соответствовать БК. Дополнительно выполнен анализ на фекальный кальпротектин (112,9 мкг/г, норма <50 мкг/г). Для обследования и подбора специализированной терапии ребенок госпитализирован в отделение гастроэнтерологии РДКБ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, где верифицирован диагноз: Болезнь Крона тонкой и толстой кишки, воспалительная форма, умеренной степени активности (PCDAI 30 баллов). В настоящее время на фоне специфического противовоспалительного лечения состояние ребенка ста-

бильное, наблюдается амбулаторно, энтеральное питание усваивает, стул 1 раз в день.

Клиническое наблюдение 2

Пациент П., 7 лет. В приемное отделение ОБУЗ ОДКБ обратился мальчик П., 7 лет, с жалобами на боли в животе, повышение температуры тела до 39°C. Со слов отца ребенка, за 5 дней до обращения у мальчика появились боли в горле, лихорадка до 39°C, жидкий стул. Самостоятельно дома принимали Энтеросгель, жаропонижающие и противовирусные препараты. На 3-и сутки болезни ребенок впервые отмечает появление болей в животе, тогда же осмотрен детским хирургом ОДКБ, произведено УЗИ органов брюшной полости (червеобразный отросток диаметром до 5 мм, отмечается увеличение мезентериальных лимфатических узлов до 12–15 мм). От направления и госпитализации в инфекционную больницу родители отказались. Мальчик продолжал получать терапию амбулаторно в прежнем объеме. Сохранялась фебрильная лихорадка, жидкий стул, боли в горле. На 5-е сутки болезни в вечерние часы болевой абдоминальный синдром нарастал, распространился на все отделы живота, также сохранялся фебрилитет. Пациент госпитализирован в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит. Проводилась инфузионная терапия, динамическое наблюдение. За время наблюдения отмечалось нарастание болей в животе, появились признаки интоксикации, аппендикулярные и перитонеальные симптомы раздражения брюшины. Проведено лабораторно-инструментальное обследование: при поступлении лейкопения $2,8 \times 10^9/\text{л}$ (п/я – 15%, с/я – 53%), в динамике отмечается нарастание количества лейкоцитов до $4,6 \times 10^9/\text{л}$ (п/я – 12%, с/я – 65%); по данным УЗИ органов брюшной полости червеобразный отросток 5–7 мм, не ригидный, брыжейка не изменена; мезентериальные лимфоузлы до 12 мм; отмечается равномерное утолщение стенок тонкой и толстой кишки до 3–4 мм; по правому боковому каналу и межпечельно определяется однородный выпот; прокальцитониновый тест равен 2. Согласно рекомендациям по госпитализации пациентов во время пандемии новой коронавирусной инфекции пациенту выполнен мазок из зева и носа для ПЦР-теста на SARS-CoV-2.

После проведения предоперационной подготовки под эндотрахеальным наркозом выполнена диагностическая лапароскопия, произведена ревизия органов брюшной полости. В малом тазу, по боковым каналам, у нижнего края печени и верхнего края селезенки определяется гнойный

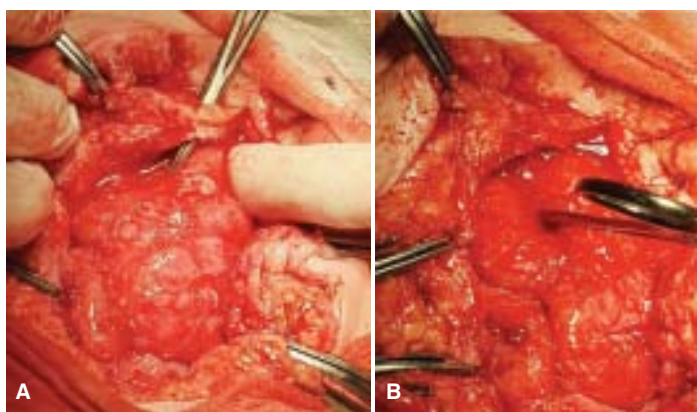


Рис. 3. Интраоперационная картина, лапаротомия, мальчик М., 6 лет, наружный кишечный свищ: А – зажим введен в свищевой ход в подкожной клетчатке, указывает на дефект в стенке подвздошной кишки; В – петли частично мобилизованы, зажим введен в просвет подвздошной кишки.

Fig. 3. Intraoperative image, laparotomy, 6-year-old boy M., external intestinal fistula: A – the clamp is inserted into the fistulous passage in the subcutaneous tissue, indicates a defect in the ileal wall; B – the loops are partially mobilized, the clamp is inserted into the ileal lumen.



Рис. 4. Интраоперационная картина, видеолапароскопическая аппендэктомия, мальчик П., 7 лет (аппендикс с измененной верхушкой, окружающие ткани инъецированы сосудами, покрыты фибрином).

Fig. 4. Intraoperative image, laparoscopic appendectomy, 7-year-old boy P. (appendix with an altered apex, surrounding tissues are injected with vessels and covered with fibrin).

выпот объемом около 250 мл – осушен, взят на посев на флору и чувствительность к антибиотикам. Петли подвздошной кишки в правой подвздошной области и в малом тазу утолщены до 3–4 см, покрыты фибрином, в нескольких местах образуют «двустволки», последние разъединены тупым путем. Купол слепой кишки обнаружен в типичном месте, стенки его инфильтрированы, инъецированы сосудами. Аппендикс – в малом тазу (рис. 4), прикрыт прядью большого сальника, сальник плотный, покрыт фибрином. Размеры червеобразного отростка 8 × 0,9 см, дистальные отделы отростка грязно-серого цвета, обнаружено перфоративное отверстие размерами 0,2 × 0,3 см. Произведена резекция измененного участка сальника и аппендэктомия лигатурным способом. Произведено промывание брюшной полости 400 мл раствора водного фурацилина 1:5000, до чистых вод. Брюшная полость осушена. В малый таз установлен трубчатый дренаж, выведен через троакарный разрез над лонем.

Диагноз после операции: «Острый гангренозно-перфоративный аппендицит. Разлитой гнойный перитонит. Оментит. Синдром системного воспалительного ответа». Для продолжения лечения ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации, установлен центральный венозный кате-

тер. После чего выполнена рентгенография легких – пневмоторакса нет, очаговых и инфильтративных теней не определяется, тень средостения без особенностей. В связи с тяжестью заболевания, характером и распространенностью патологического процесса в брюшной полости ребенку назначена антибактериальная терапия в объеме: Цефепим*, Метрогил* и Ванкомицин*. С целью коррекции иммунного ответа, учитывая явления лейкопении, назначен иммуноглобулин человеческий.

Получен анализ ПЦР на COVID-19: положительный, выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция, лабораторно подтвержденная. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в инфекционный стационар, специализирующийся на оказании помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией. Получал лечение в объеме: Арбидол*, Виферон*, Ванкомицин*. Через 7 дней после перевода в инфекционный стационар получены отрицательные результаты ПЦР-теста на COVID-19. В это же время появились жалобы на рвоту 1–2 раза в сутки. На 9-е сутки после операции – многократная рвота, боли в животе. Ребенок осмотрен детским хирургом, переведен в ОБУЗ ОДКБ с подозрением на спаечную кишечную непроходимость. По данным УЗИ органов брюшной полости петли кишечника расширены до 25 мм с жидкостным содержимым, перистальтика кишечника вялая (рис. 5), петли слепой и подвздошной кишки отечны. Заключение: парез кишечника, тифлит, илеит. Проведена рентгенография ЖКТ с пассажем бариевой взвеси, данных за кишечную непроходимость нет. В связи с тошнотой, отсутствием аппетита ребенок переведен на полное парентеральное питание.

Ребенок консультирован гастроэнтерологом на 2-е сутки после перевода, заподозрено воспалительное заболевание кишечника (неспецифический колит? Болезнь Крона?). Выполнены специфические тесты: антитела к цитоплазме нейтрофилов (ANCAc, ANCAp): <40 МЕ/мл, анализ кала на кальпротектин – положительный. Учитывая признаки воспалительного заболевания кишечника по данным лабораторных тестов, в терапию добавлен сульфасалазин. Ребенок направлен на госпитализацию в Научно-клинический центр детей и подростков ФМБА России, госпитализирован в отделение гастроэнтерологии, где после дообследования выставлен диагноз: БК тонкой и толстой кишки, воспалительная форма, низкой степени активности (PCDAI 20 баллов). В настоящее время ребенок получает специфическую терапию, на фоне которой отмечается положительная динамика, энтеральное кормление усваивает.

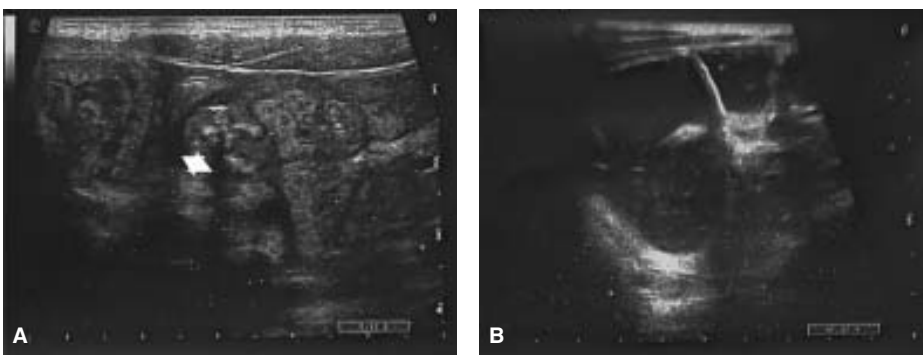


Рис. 5. Данные УЗИ ОБП при переводе мальчика П., 7 лет, из инфекционного стационара в связи с ухудшением состояния: А – отмечается утолщение стенок тонкой кишки (отмечены белой стрелкой), сужение просвета; В – расширение петель тонкой кишки выше зон утолщения стенки.

Fig. 5. Ultrasound imaging of the abdomen when a 7-year-old boy P. was transferred from infectious hospital due to his worsening condition: A – thickening of the walls of the small intestine (marked with a white arrow), narrowing of the lumen; B – expansion of the small intestine loops above the zones of wall thickening.

Заключение

В обоих представленных случаях обращает на себя внимание наличие перенесенной COVID-19 в анамнезе, что может служить триггером для начала запуска иммунологических процессов, которые, в свою очередь, могут привести к дебюту БК и за счет выраженных воспалительных изменений – к перфорации аппендикса [10–13]. Трудность диагностики в первом случае обусловлена наличием типичной клинической картины, а также УЗИ-признаками (утолщение аппендикса до 1 см, наличие выпота в брюшной полости) и интраоперационными данными аппендикулярного перитонита. Однако выбор традиционной аппендэктомии при данном варианте патологического процесса привел к тяжелым последствиям для пациента (множественные оперативные вмешательства, длительное пребывание в стационаре, 5 госпитализаций), в том числе по поводу сформировавшихся внутрибрюшных абсцессов (изначально расценены как последствия дефекта санации перенесенного перитонита) и затем кишечного свища (который был диагностирован как лигатурный свищ), что наиболее характерно для свищевой БК [14, 15], в связи с чем диагностика БК была проведена пациенту только после 7-й операции.

Во втором случае ситуация совершенно иная: несмотря на явные проявления острой респираторной вирусной инфекции (боли в горле, повышение температуры тела) с диарейным синдромом, клиническая картина хирургической патологии органов брюшной полости была стерта, что привело к запоздалой диагностике аппендицита у данного ребенка (на 6-е сутки от начала заболевания и на 3-и сутки после появления болевого абдоминального синдрома). Выполнение лапароскопической аппендэктомии и одномоментной адекватной санации брюшной полости позволило избежать в данном случае повторных оперативных вмешательств и своевременно установить диагноз БК.

Представленные клинические случаи демонстрируют неспецифические проявления такой сложной патологии из группы ВЗК, как БК, манифестирующей на фоне COVID-19 [16, 17]. Детским хирургам следует помнить о возможности дебюта воспалительного заболевания кишечника в любом возрасте и проводить своевременную дифференциальную диагностику, обращая пристальное внимание на детей, имеющих болевой абдоминальный синдром и перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest.

Информированное согласие

При проведении исследования было получено информированное согласие пациента или родителей либо законных представителей.

Informed consent

In carrying out the study, written informed consent was obtained from all patients or their parents or legal representatives.

Литература / References

1. Яблокова ЕА, Хавкин АИ, Лохматов ММ, Ерохина МИ, Чибрина ЕВ, Поддубный ИВ, и др. Предикторы хирургического вмешательства в дебюте стенозирующей болезни Крона у подростка 15 лет. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;(6):171-177. / Yablokova EA, Khavkin AI, Lokhmatov MM, Erokhina MI, Chibrina EV, Poddubny IV, et al. Predictors of surgical intervention in the onset of stenotic Crohn's disease in a 15-year-old teenager. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(6):171-177. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-171-177 (In Russian).
2. Донская ЕВ, Гаврилюк ВП, Костин СВ, Северинов ДА, Закутаева ЛЮ. Нетипичная манифестация болезни Крона у девочки-подростка. Журнал им. Н.В.Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(1):187-195. / Donskaya EV, Gavriilyuk VP, Kostin SV, Severinov DA, Zakutayeva LY. Atypical Manifestation of Crohn's Disease in a Teenage Girl. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(1):187-195. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-1-187-195 (In Russian).
3. Бекин АС, Дьяконова ЕЮ, Сурков АН, Фисенко АП, Яцык СП, Гусев АА, и др. Болезнь Крона у детей: современное состояние проблемы. Педиатрия им. Г.Н.Сперанского. 2021;100(6):78-85. / Bekin AS, Dyakonova EYu, Surkov AN, Fisenko AP, Yatsyk SP, Gusev AA, et al. Crohn's disease in children: the current state of the problem. *Pediatrics n.a. G.N.Speransky*. 2021;100(6):78-85. (In Russian).
4. Федулова ЭН, Широкова НЮ, Петрова КС. Болезнь Крона под маской аппендицита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;1:140-144. / Fedulova EN, Shirokova NYu, Petrova KS. Crohn's disease under the guise of appendicitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;1:140-144. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-140-144 (In Russian).
5. Matthai J, Shanmugam N, Sobhan P; Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Pediatric Gastroenterology Chapter of Indian Academy of Pediatrics. Coronavirus Disease (COVID-19) and the Gastrointestinal System in Children. *Indian Pediatr*. 2020 Jun 15;57(6):533-535. DOI: 10.1007/s13312-020-1851-5
6. Schäfer FM, Meyer J, Kellnar S, Warmbrunn J, Schuster T, Simon S, Meyer T, Platzer J, Hubertus J, Seitz ST, Knorr C, Stehr M. Increased Incidence of Perforated Appendicitis in Children During COVID-19 Pandemic in a Bavarian Multi-Center Study. *Front Pediatr*. 2021 May 7;9:683607. DOI: 10.3389/fped.2021.683607
7. Costea DO, Enache FD, Baz R, et al. Confirmed child patient with COVID-19 infection, operated for associated surgical pathology – first pediatric case in Romania. *Romanian Biotechnological Letters*. 2020;25(6):2107-2110. DOI: 10.25083/rbl/25.6/2107.2110
8. Delgado-Miguel C, Muñoz-Serrano AJ, Miguel-Ferrero M, De Ceano-Vivas M, Calvo C, Martínez L. Complicated Acute Appendicitis during COVID-19 Pandemic: The Hidden Epidemic in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2022 Jun;32(3):268-273. DOI: 10.1055/s-0041-1723992. Epub 2021 Feb 22. PMID: 33618382
9. Кадыркулов АЖ, Накипов РН, Насыбуллин МН. Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 и осложненный деструктивным аппендицитом у ребенка. *Medicus*. 2021;1:32-36. / Kadyrkulov ZH, Nakipov RN, Nasybullin MN. Multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 and complicated by destructive appendicitis in a child. *Medicus*. 2021;1:32-36 (In Russian)
10. Fisher JC, Tomita SS, Ginsburg HB, Gordon A, Walker D, Kuenzler KA. Increase in Pediatric Perforated Appendicitis in the New York City Metropolitan Region at the Epicenter of the COVID-19 Outbreak. *Ann Surg*. 2021 Mar 1;273(3):410-415. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004426. PMID: 32976285; PMCID: PMC7869969

11. Lishman J, Kohler C, de Vos C, van der Zalm MM, Itana J, Redfern A, et al. Acute Appendicitis in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children With COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Dec;39(12):e472-e473. DOI: 10.1097/INF.0000000000002900. PMID: 32925543
12. Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Салль ТС, Лазарева НМ, Кононова СВ, Хавкин АИ, и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1). Вопросы практической педиатрии. 2020;15(6):67-78. / Vakhitov TYa, Kudryatsev IV, Sall TS, Lazareva NM, Kononova SV, Khavkin AI, et al. T helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 1). *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2020;15(6):67-78. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-6-67-78 (In Russian).
13. Вахитов ТЯ, Кудрявцев ИВ, Салль ТС, Лазарева НМ, Кононова СВ, Хавкин АИ, и др. Субпопуляции Т-хелперов, ключевые цитокины и хемокины в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2). Вопросы практической педиатрии. 2021;16(1):41-51. / Vakhitov TYa, Kudryatsev IV, Sall TS, Lazareva NM, Kononova SV, Khavkin AI, et al. T-helper cell subsets, key cytokines and chemokines in the pathogenesis of inflammatory bowel disease (Part 2). *Vopr. prakt. pediatri.* (Clinical Practice in Pediatrics). 2021;16(1):41-51. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-1-41-51 (In Russian).
14. Kanhere S, Ali I, Phadke V, Nagpure S, Shetty T, Doke N, et al. Complicated appendicitis in a coronavirus disease-19-positive child. *Indian J Case Reports.* 2021;7(2):50-52. DOI: 10.32677/IJCR.2021.v07.i02.003
15. ЩербакOVA ОВ, Разумовский АЮ, Шумилов ПВ, Сытков ВВ. Хирургические подходы к лечению детей и подростков с периаанальной болезнью Крона. Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2019;4:45-55. / Shcherbakova OV, Razumovsky AYu, Shumilov PV, Sytkov VV. Surgical approaches to the treatment of children and adolescents with perianal Crohn's disease. *Bulletin of Surgical Gastroenterology.* 2019;4:45-55. (In Russian).
16. Esparaz JR, Chen MK, Beierle EA, Anderson SA, Martin CA, Mortellaro VE, et al. Perforated Appendicitis During a Pandemic: The Downstream Effect of COVID-19 in Children. *J Surg Res.* 2021 Dec;268:263-266. DOI: 10.1016/j.jss.2021.07.008. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34392179; PMCID: PMC8299184
17. Поддубный ИВ, ЩербакOVA ОВ, Трунов ВО, Козлов МИО, Манукян СР, Галкина ЯА. Сравнительный анализ и выбор хирургической тактики при болезни Крона у детей. Детская хирургия. Журнал им. Ю.Ф.Исакова. 2022;26(2):69-73. / Poddubny IV, Scherbakova OV, Trunov VO, Kozlov MYu, Manukyan SR, Galkina YaA. A comparative analysis and choice of surgical tactics in pediatric Crohn's disease. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2022;26(2):69-73. DOI: 10.55308/1560-9510-2022-26-2-69-73 (In Russian).

Информация о соавторах:

Гаврилюк Василий Петрович, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования Курского государственного медицинского университета
E-mail: wvas@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4792-1862

Поддубный Игорь Витальевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
Email: igorpoddubnyi@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9077-6990

Сытков Валентин Вячеславович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
E-mail: doc-sytkov@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-6152-5693

Северинов Дмитрий Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии и педиатрии Института непрерывного образования Курского государственного медицинского университета
E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4460-1353

Алиева Эльмира Ибрагимовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гастроэнтерологии Федерального научно-клинического центра детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России
E-mail: Alieva_vzk_deti@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9421-0134

ЩербакOVA Ольга Вячеславовна, доктор медицинских наук, заведующая хирургическим отделением Российской детской клинической больницы Российского национального исследовательского медицинского университета Н.И.Пирогова
E-mail: Shcherbakova_o_v@rdkb.ru
ORCID: 0000-0002-8514-3080

Донская Елена Викторовна, заведующая хирургическим отделением №1 Областной детской клинической больницы
E-mail: edonsk@yandex.ru
ORCID 0000-0002-4450-5401

Мучкина Валентина Александровна, врач – детский хирург хирургического отделения №1 Областной детской клинической больницы
E-mail: vmuchkina@list.ru
ORCID ID: 0000-0003-3347-5611

Толстов Кирилл Николаевич, кандидат медицинских наук, врач – детский хирург, заведующий отделением детской хирургии Федерального национального клинического центра детей и подростков Федерального медико-биологического агентства России; ассистент кафедры детской хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И.Евдокимова
E-mail: tolstovkn@kidsfmba.ru
ORCID ID: 0000-0003-2412-414X

Антощенко Павел Андреевич, врач – детский хирург хирургического отделения №2 Областной детской клинической больницы
E-mail: spqr94@list.ru
ORCID ID: 0000-0002-1044-1602

Information about the co-authors:

Vasily P. Gavrilyuk, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University
E-mail: wvas@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4792-1862

Igor V. Poddubny, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
E-mail: igorpoddubnyi@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-9077-6990

Valentin V. Sytkov, MD, PhD, Assistant at the Department of Pediatric Surgery, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
E-mail: doc-sytkov@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0001-6152-5693

Dmitry A. Severinov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery and Pediatrics, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University
E-mail: dmitriy.severinov.93@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4460-1353

Elmira I. Alieva, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia
E-mail: Alieva_vzk_deti@mail.ru
ORCID: 0000-0002-9421-0134

Olga V. Shcherbakova, MD, PhD, DSc, Head of the Surgical Department, Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University
E-mail: Shcherbakova_o_v@rdkb.ru
ORCID: 0000-0002-8514-3080

Elena V. Donskaya, Head of the Surgical Department No 1, Regional Children's Clinical Hospital
E-mail: edonsk@yandex.ru
ORCID 0000-0002-4450-5401

Valentina A. Muchkina, Pediatric Surgeon, Surgical Department No 1, Regional Children's Clinical Hospital
E-mail: vmuchkina@list.ru
ORCID ID: 0000-0003-3347-5611

Kirill N. Tolstov, MD, PhD, Pediatric Surgeon, Head of the Department of Pediatric Surgery, Federal Research and Clinical Center for Children and Adolescents, Federal Medical-Biological Agency of Russia; Assistant at the Department of Pediatric Surgery, A.I.Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
E-mail: tolstovkn@kidsfmba.ru
ORCID ID: 0000-0003-2412-414X

Pavel A. Antoshchenko, Pediatric Surgeon, Surgical Department No 2, Regional Children's Clinical Hospital
E-mail: spqr94@list.ru
ORCID ID: 0000-0002-1044-1602

4-й МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС



ЦИФРОВАЯ ДИАБЕТОЛОГИЯ И ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ ПОСВЯЩЕНА
ЦИФРОВИЗАЦИИ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКОЙ
И ДИАБЕТОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ И БУДЕТ
ПОДАНА НА АККРЕДИТАЦИЮ В СИСТЕМЕ НМО.



16–17 ФЕВРАЛЯ 2023 г.

МОСКВА, УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36



XIX МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ 2023

31 марта – 2 апреля

здание Правительства Москвы, Новый Арбат, 36

ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московская
Ассоциация
Эндокринологов



В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

ПРИГЛАШАЕМ

Эндокринологов, терапевтов, кардиологов,
нефрологов, гематологов,
хирургов и врачей других
специальностей

ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ
на сайте endo.moscow



ОРГАНИЗАТОР

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127030, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный), (499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: info@imfd.ru. Сайт: www.imfd.ru



Правила оформления статей (основные положения)

Опубликованию в журнале подлежат только статьи, ранее не публиковавшиеся в других изданиях. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания.

Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям научной литературы.

1. Статьи принимаются редакцией к рассмотрению только с направлятельным письмом от учреждения, в котором работают авторы, в адрес главного редактора журнала.

2. Статьи следует загружать по форме обратной связи на сайте www.phdynasty.ru в разделе «Авторам» в формате MS Word с приложением сканированных копий направлятельного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (*.pdf).

3. Оформление первой страницы (сведения подаются на русском и английском языках):

- название статьи;
- инициалы и фамилия автора (авторов);
- наименование учреждения (учреждений), в котором (которых) была выполнена работа с указанием ведомственной принадлежности; затем, через запятую указываются город, где расположено учреждение, и страна;

- рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов;

- сведения «Для корреспонденции». Указываются фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются. Автор, ответственный за связь с редакцией, указывается первым. Для связи с редакцией указывается мобильный телефон.

Внимание! Редакция журнала настоятельно рекомендует авторам при написании своей фамилии (и в названии учреждения, т.е. места работы) на английском языке использовать тот вариант, который уже включен в российские и зарубежные базы данных. При различном написании фамилии корректное цитирование Ваших работ невозможно.

4. Название статьи должно быть кратким и информативным. В заглавии статьи не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, биологически активных добавок к пище, продуктов, средств по уходу, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.

5. На отдельной странице размещается резюме (аннотация) статьи на русском языке объемом до 1500 знаков с пробелами и ключевые слова (не более 8) в алфавитном порядке. Резюме является независимым от статьи источником информации. Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. Резюме является кратким и последовательным изложением материала публикации по разделам и должно отражать основное содержание статьи, следовать логике изложения материала и описания результатов в статье с приведением конкретных данных.

- Резюме к статьям в рубриках «Оригинальная статья» и «Обмен опытом» должно иметь следующую структуру: Цель, Пациенты (Материалы) и методы, Результаты, Заключение. Все разделы должны быть выделены в тексте жирным шрифтом.

- Для остальных рубрик («Обзор литературы», «В помощь врачу» и др.) резюме статьи должно включать краткое изложение основной концепции статьи и ключевые слова.

6. Требования к оформлению текста статьи.

Формат листа – А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал – 1,5. Формат документа при отправке в редакцию – *.doc или *.docx.

- Объем статей: не более 15 страниц – для оригинальной, 20 – для обзора литературы, 12 – для лекций, 8 – для клинического наблюдения.

- При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства; все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

7. Литература. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором (не по алфавиту!) в строгом соответствии с приставленным списком литературы. В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях и других материалах – до 15. К статье прилагаются 2 списка литературы в виде отдельного файла, а именно:

7.1. Основной список литературы

(Литература).

Все источники оформляются в соответствии с форматом Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. В списке литературы указывается:

- при цитировании *статьи в журнале* – фамилии и инициалы авторов (если авторов семь и более, то указывают первых шесть авторов и ставят «и др.» в русских статьях или «et al.» – в английских), полное название статьи, сокращенное название журнала (сокращения должны соответствовать стилю Index Medicus или MEDLINE), год, том, номер, страницы (первая и последняя), номер DOI;

- при цитировании *книжного издания* (книги, монографии, материалов конференций и др.) – фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания.

7.2. Второй список литературы (References) является полным аналогом списка литературы с источниками на русском языке, в котором библиография на русском языке должна быть представлена латинскими буквами (транслитерация). Транслитерацию имен авторов и названий журнала/книжного издания можно проводить с помощью сайта www.fotosav.ru.

8. К статье прилагается минимальное количество иллюстративного материала в виде таблиц и рисунков (фотографий, рисунков, рентгенограмм, графиков и т.д.). Местоположение иллюстрации указывается автором в тексте статьи путем установки ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания (Пример: рисунок 1, рисунок 2 и т.д., таблица 1, таблица 2 и т.д.).

9. Редакция оставляет за собой право отбора материалов для опубликования, редактирования, сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

10. Плата с аспирантов (очной формы обучения, единственный автор) за публикацию статей не взимается.

С договором на публикацию статей, а также подробно с правилами для авторов и примерами оформления библиографии можно ознакомиться на сайте Издательства «Династия» www.phdynasty.ru в разделе «Авторам».

Статьи, оформленные не в соответствии с данными правилами, не принимаются и не рецензируются.

Статьи рассматриваются только при предоставлении их авторами в Издательство «Династия» с помощью электронной системы подачи статей на сайте www.phdynasty.ru