



Pediatrician  
(St. Petersburg)

Том (Volume) 12  
Выпуск (Issue) 4  
2021

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

# Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

<https://journals.eco-vector.com/pediatr>



**Редакционная коллегия**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Д. Венто** — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Editorial Board**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Рецензируемый научно-практический журнал**

**ПЕДИАТР**

**Pediatrician (St. Petersburg)**

**Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2079-7850**

**eISSN 2587-6252**

**Key title: Pediatrician (Saint Petersburg)**

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

**Выходит 6 раз в год**

Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

**Учредители:**

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

ООО «Эко-Вектор»

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

ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

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

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

**Издатель, учредитель:**

ООО «Эко-Вектор»  
Наумов П.А. (генеральный директор)  
Репьева Н.Н. (выпускающий редактор)  
Смирнова И.В. (корректор)  
Еленин В.А. (верстка)

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

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

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

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 14,75.

Тираж 500 экз. Цена свободная.

Оригинал-макет изготовлен

ООО «Эко-Вектор»

ООО «Типография Экспресс В2В».

191180, Санкт-Петербург,

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

Тел.: +7(812) 646-33-77. Заказ № 1-7746-lv.

Подписано в печать 28.10.2021

**Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменно-го разрешения редакции.**

**Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.**

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

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

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

### Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Editorial Council

**G. Aliev** — Prof., PhD (biology), President and CEO “GALLY” International Biomedical Research Institute Inc. (San Antonio, TX, USA)

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

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

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

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

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

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

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

**P.J.J. Sauer** — Prof., MD, PhD. Beatrix Children’s Hospital, University Medical Center (Netherlands).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

*Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, Н.В. Барышникова,  
Д.В. Захаров, Я.В. Соусова*

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома .....	5
--	---

## ◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Д.П. Гладин, А.Р. Хайруллина, А.М. Королюк,  
Н.С. Козлова, О.В. Ананьева, О.Г. Горбунов*

Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препарата姆 стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга ...	15
---	----

*И.А. Шевнин, Н.А. Ильющенко, О.Н. Рагозин,  
О.В. Рагозина, Н.В. Ермакова*

Оценка пропорциональности физического развития детей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры с недифференцированной дисплазией соединительной ткани .....	27
---	----

*Д.С. Коростовцев, О.В. Трусова, А.В. Камаев*

Система оценки эффективности сублингвальной иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом .....	35
--	----

## ◆ ОБЗОРЫ

*О.С. Грознова, В.А. Воинов, Д. Донич, В.В. Ветров,  
Д.О. Иванов*

Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) .....	45
--	----

*О.Г. Смирнов, В.И. Горбачев, Н.Г. Алейникова*

Гастроэзофагеальный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания .....	59
--	----

## ◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

*В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская*

Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо .....	69
--	----

## ◆ EDITORIAL

*D.O. Ivanov, Yu.P. Uspenskiy, N.V. Baryshnikova,  
D.V. Zakharov, Ia.V. Sousova*

Rates of overweight and obesity in children and adolescents in St. Petersburg: assessment of the risks of developing metabolic syndrome .....	5
---	---

## ◆ ORIGINAL STUDIES

*D.P. Gladin, A.R. Khairullina, A.M. Korolyuk,  
N.S. Kozlova, O.V. Ananyeva, O.G. Gorbunov*

Strain diversity and antibiotic-sensitivity of <i>Staphylococcus</i> spp. isolates from patients of Multiprofile Pediatric Hospital in St. Petersburg, Russia .....	15
---	----

*I.A. Shevnnin, N.A. Ilyushchenko, O.N. Ragozin,  
O.V. Ragozina, N.V. Ermakova*

Estimation of the proportionality of the physical development of children of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra with non-differentiated connective tissue displasian .....	27
---	----

*D.S. Korostovtsev, O.V. Trusova, A.V. Kamaev*

Method for assessing the sublingual immunotherapy with house dust mite allergens effectiveness in children with bronchial asthma and allergic rhinitis .....	35
--	----

## ◆ REVIEWS

*O.S. Groznova, V.A. Voinov, D. Donich, V.V. Vetrov,  
D.O. Ivanov*

Kawasaki-multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of coronavirus infection (COVID-19): modern state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis) .....	45
--	----

*O.G. Smirnov, V.I. Gorbachev, N.G. Aleynikova*

Transpiloric feeding in gastroesophageal reflux in neonatology .....	59
---	----

## ◆ CONGENITAL METABOLIC DISEASES

*V.N. Gorbunova, N.V. Buchinskaia*

Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome .....	69
--	----

## ◆ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко, А.Б. Пальчик,  
О.И. Павлова, Д.А. Малеков*

Гиперэксплексия. Клиническое наблюдение .....	83	Hyperekplexia. Clinical observation .....	83
---	----	---	----

## ◆ ПОЛЕМИКА

*A.A. Артеменков*

Гомеостаз и адаптация: патофизиологические аспекты соматовегетативного взаимодействия в онтогенезе .....	89	Homeostasis and adaptation: pathophysiological aspects of somato-vegetative interaction in ontogenesis .....	89
---	----	---	----

## ◆ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

*С.А. Андреева, Н.Р. Карелина, Т.И. Ким, Л.Ю. Артиух,  
М.Д.Л. Оппедизано*

Роль лекций в современном образовательном пространстве .....	103	The role of lectures in the modern educational space .....	103
---	-----	---	-----

## ◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов .....	113	Rules for authors .....	113
---------------------------	-----	-------------------------	-----

## ◆ CLINICAL OBSERVATION

*M.Yu. Fomina, T.V. Melashenko, A.B. Palchik,  
O.I. Pavlova, D.A. Malekov*

Hyperekplexia. Clinical observation .....	83
---	----

## ◆ CONTROVERSY

*A.A. Artemenkov*

Homeostasis and adaptation: pathophysiological aspects of somato-vegetative interaction in ontogenesis .....	89
---	----

## ◆ MEDICAL EDUCATION

*S.A. Andreeva, N.R. Karelina, T.I. Kim, L.Yu. Artyukh,  
M.G.L. Oppedisano*

The role of lectures in the modern educational space .....	103
---	-----

## ◆ INFORMATION

Rules for authors .....	113
-------------------------	-----



# ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED1245-13>

## РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ: ОЦЕНКА РИСКОВ РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© Д.О. Иванов<sup>1</sup>, Ю.П. Успенский<sup>1</sup>, Н.В. Барышникова<sup>1,2</sup>, Д.В. Захаров<sup>1</sup>, Я.В. Соусова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Захаров Д.В., Соусова Я.В. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков в Санкт-Петербурге: оценка рисков развития метаболического синдрома // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 5–13. <https://doi.org/10.17816/PED1245-13>

Поступила: 23.06.2021

Одобрена: 21.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

**Актуальность.** Известно, что чем раньше масса тела человека превысит нормативные показатели, тем в более раннем возрасте сформируются метаболические нарушения, сопряженные с ожирением. Прогрессирующее увеличение распространенности ожирения и метаболического синдрома в разных странах в первую очередь связано с так называемыми человеческими факторами риска, к которым относятся: гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, стресс, курение. В связи с этим крайне необходим регулярный мониторинг массы тела детей и подростков с целью раннего выявления тенденции к повышению массы тела для последующей разработки рекомендаций по сохранению веса в пределах нормативных показателей.

**Цель** – оценить частоту встречаемости ожирения и избыточной массы тела у детей, подростков и взрослых из числа жителей Санкт-Петербурга, провести сравнительную оценку полученных данных.

**Материалы и методы.** В работе приняли участие учащиеся школ Санкт-Петербурга (дети и подростки) и пациенты (взрослые), находящиеся на лечении в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Выборка носила случайный характер: при сборе данных детей и подростков учитывались показатели одного из классов в каждой параллели (с 4-го по 11-й класс), при сборе данных взрослых – двух пациентов из каждой палаты гастроэнтерологического отделения. Сбор данных проводили в период с августа по декабрь 2020 г. Статистическая обработка проведена с помощью пакета компьютерных программ SPSS 8.0. Определены антропометрические показатели (возраст, масса тела, рост) и рассчитан индекс массы тела у 74 детей (возраст 9–12 лет), 137 подростков (возраст 13–18 лет) и 55 взрослых (средний возраст  $49,12 \pm 17,03$ ).

**Результаты.** Повышение массы тела было выявлено у 6,8 % детей (5,4 % – избыточная масса тела и 1,4 % – ожирение I степени), 14,6 % подростков (11,7 % – избыточная масса тела и 2,9 % – ожирение I степени) и 62 % взрослых (36 % – избыточная масса тела, 13 % – ожирение I степени, 7 % – ожирение II степени, 6 % – ожирение III степени). При корреляционном анализе установили, что с возрастом увеличивалась доля лиц с избыточной массой тела в наблюдаемых возрастных категориях ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Избыточная масса тела и ожирение в достаточно большом проценте случаев уже встречаются у подростков и наблюдаются более чем у половины взрослых обследуемых в Санкт-Петербурге. Следовательно, необходимо проводить среди родителей дошкольников и школьников, а по возможности и самих детей мероприятия по формированию мотивации к поддержанию здорового образа жизни в целях предупреждения раннего развития избыточной массы тела.

**Ключевые слова:** ожирение; избыточная масса тела; индекс массы тела.

## RATES OF OVERWEIGHT AND OBESITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS IN ST. PETERSBURG: ASSESSMENT OF THE RISKS OF DEVELOPING METABOLIC SYNDROME

© Dmitry O. Ivanov<sup>1</sup>, Yury P. Uspenskiy<sup>1</sup>, Natalia V. Baryshnikova<sup>1,2</sup>, Dmitry V. Zakharov<sup>1</sup>, Iana V. Sousova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia

For citation: Ivanov DO, Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Zakharov DV, Sousova IaV. Rates of overweight and obesity in children and adolescents in St. Petersburg: assessment of the risks of developing metabolic syndrome. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):5-13. <https://doi.org/10.17816/PED1245-13>

Received: 23.06.2021

Revised: 21.07.2021

Accepted: 27.08.2021

**Background.** It is known that the earlier a person's body weight exceeds the normal range, the metabolic disorders associated with obesity will form at an earlier age. The progressive increase in the prevalence of obesity and metabolic syndrome in different countries is primarily associated with the so-called "human risk factors", which include: physical inactivity, excessive consumption of food rich in fats and carbohydrates, stress, smoking. In this regard, it is extremely important to regularly monitor the body weight of children and adolescents in order to early identify a tendency to increase body weight for the making recommendations for maintaining weight within the normal range.

**Aim.** To evaluate the frequency of obesity and overweight in children, adolescents and adults from among the residents of St. Petersburg, to conduct a comparative assessment of the data obtained.

**Materials and methods.** The work was attended by students of St. Petersburg schools (children and adolescents) and patients (adults) who are being treated in St. Petersburg State Medical Institution "Elizavetinskaya Hospital". The sample was random: when collecting data from children and adolescents, data from one of the classes in each parallel from 4<sup>th</sup> to 11<sup>th</sup> grade were taken into account, when collecting data from adults – 2 people from each ward of the gastroenterology department of the St. Petersburg State Medical Institution "Elizavetinskaya Hospital". Data collection was carried out in the period: August–December 2020. Statistical processing was performed out using the computer software package SPSS 8.0. Estimation of anthropometric parameters (age, body weight, height) and calculation of body mass index (BMI) were performed in 74 children (age 9–12 years), 137 adolescents (age 13–18 years) and 55 adults (mean age 49.12 ± 17.03).

**Results.** An increase in body weight was detected in 6.8% of children (5.4% – overweight and 1.4% – obese of the 1<sup>st</sup> degree), 14.6 % of adolescents (11.7% – overweight and 2.9% – obese of the 1<sup>st</sup> degree) and 62% of adults (36% – overweight, 13% – obese of the 1<sup>st</sup> degree, 7% – obese of the 2<sup>nd</sup> degree, 6% – obese of the 3<sup>rd</sup> degree). During the correlation analysis, it was observed that the proportion of overweight people in the observed age categories increased with age ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Overweight and obesity begin to be detected already in children, in a fairly large percentage of cases already occur in adolescents and are observed in more than half of the adults surveyed in St. Petersburg. Therefore, it is necessary to carry out activities among parents of preschoolers and schoolchildren, as well as, if possible, the children themselves, to form motivation to maintain a healthy lifestyle in order to prevent the early development of overweight.

**Keywords:** obesity; overweight; body mass index.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Изменение образа жизни и питания в популяции привело к росту числа лиц с избыточной массой тела. Ожирение называют «болезнью цивилизации», и даже одной из неинфекционных пандемий XXI в., представляющей угрозу для жизни и здоровья людей независимо от их социальной, профессиональной, географической, возрастной и гендерной принадлежности. Избыточная масса тела и ожирение сопряжены с повышенным риском развития многих заболеваний, возможным формированием тревожно-депрессивных расстройств, угрозой инвалидизации пациентов и снижением продолжительности жизни.

Одно из тяжелых негативных последствий ожирения — метаболический синдром, в патогенезе которого все начинается с накопления висцерального жира и инсулинерезистентности, что приводит в последующем к развитию нарушений углеводного и липидного обмена, неалкогольной жировой болезни печени и затем к развитию сердечно-сосудистых осложнений.

Все чаще ученые и практикующие врачи стали обращать внимание на проблему ожирения у детей и подростков, поскольку чем раньше масса тела человека станет выше нормы, тем в более раннем возрасте сформируются метаболические нарушения, сопряженные с ожирением. Прогрессирующее

увеличение распространенности метаболического синдрома в разных странах, в первую очередь, связано с так называемыми человеческими факторами риска, к которым относятся: гиподинамия, избыточное потребление пищи, богатой жирами и углеводами, стресс, курение [2, 6].

Применительно к педиатрической практике в группу риска по развитию ожирения и метаболических нарушений попадают дети следующих категорий [6, 7, 11]:

- 1) родители которых страдают избыточной массой тела или ожирением;
- 2) родственники которых страдают (или страдали) сахарным диабетом или другой эндокринной патологией;
- 3) рано переведенные на искусственное вскармливание (особенно несбалансированными высококалорийными смесями);
- 4) недоношенные и маловесные;
- 5) с наследственными заболеваниями и эндокринной патологией.

Следовательно, крайне важно своевременно выявлять детей, имеющих факторы риска развития избыточной массы тела и осуществлять диспансерное наблюдение за входящими в группу риска для раннего распознавания, предупреждения и развития метаболического синдрома.

В ранее проведенных исследованиях в различных регионах Российской Федерации уже оценивалась частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в 2005–2006 гг. в России и включавшего данные по 10 223 подросткам 12–17 лет, частота встречаемости избыточной массы тела у учащихся 6–11-х классов составила 12 % [5]. В Саратове, по данным А.П. Аверьянова, избыточная масса тела определяется у 10,7 %, в том числе ожирение у 4,1 % школьников 6–16 лет [1]. В Оренбурге распространенность ожирения у детей 7–17 лет составила 7 % [8]. В 2013 г. опубликованы данные осмотра 10 000 детей Республики Башкортостан в возрасте от 10 до 16 лет: избыточная масса тела диагностирована у 14,8 %, из них ожирение — у 6,3 % [9]. Распространенность ожирения у детей и подростков в условиях северных территорий в 2011 г. составила 18,0 % [3]. По данным ученых из Перми в 2005 г. распространность избыточной массы тела у подростков составила 9,4 %, ожирения — 3,1 %, в 2013 г. — 14,8 и 5,5 % соответственно ( $p = 0,023$  и 0,140 в сравнении с когортой 2005 г.) [12]. При анализе статистики ожирения у детей за 2014–2018 гг. общая заболеваемость ожирением в Российской Федерации среди детей в возрасте 0–17 лет

увеличилась на 21,4 %. В динамике за 2014–2018 гг. первичная заболеваемость ожирением среди детей в возрасте 0–17 лет в Российской Федерации увеличилась на 8,7 % [10]. Метаболический синдром у детей встречается существенно реже, чем избыточная масса тела и ожирение, однако при сохранении динамики роста заболеваемости ожирением частота метаболических нарушений в данных возрастных категориях также может увеличиваться. Необходимо проводить регулярные эпидемиологические исследования для отслеживания динамики ожирения и метаболического синдрома у детей и подростков. Врачам многих специальностей при выявлении ожирения и подозрении на развитие метаболического синдрома у ребенка для установления диагноза следует ориентироваться на критерии метаболического синдрома Международной диабетической ассоциации, 2007 г., где абдоминальное (висцеральное) ожирение выступает в роли основного диагностического фактора (табл. 1, 2) [13–15].

Наличие абдоминального ожирения определялось в соответствии с нормированными по росту показателями окружности талии у детей в возрасте от 6 до 18 лет, установленными А.П. Аверьяновым в результате обследования репрезентативной выборки лиц детского и подросткового возраста с определением массы жировой ткани при помощи электроимпедансного анализа (табл. 2) [1].

В терапии метаболического синдрома, особенно у детей и подростков, необходимо, помимо фармакологической коррекции, внедрять мероприятия по формированию пищевых предпочтений согласно принципам осознанного питания, а также по поддержанию активного образа жизни. Цель врача в этом случае заключается в формировании у детей, подростков и их родителей устойчивой мотивации и установки на успех, направленной на длительное выполнение рекомендаций по питанию, физическим нагрузкам, приему лекарственных препаратов, психотерапии; проблемно-целевое обучение и обучение самоконтролю [6].

Спецификой коррекции проблемы ожирения являются:

- 1) узкий временной промежуток для воздействия на пациентов и их семьи;
- 2) сложность формирования позитивной мотивации у пациентов и их семей к нормализации массы тела;
- 3) ригидность пациентов, приверженность семейным и общественным стереотипам («возрастная полнота», «у нас в семье все были такими», «такой у нас метаболизм»);
- 4) затратность здорового образа жизни по сравнению с «традиционными» для популяции моделями поведения.

Таблица 1 / Table 1

Критерии диагностики метаболического синдрома у детей и подростков в зависимости от возраста по данным Международной диабетической ассоциации, 2007 г. [14, 15]  
Criteria for the diagnosis of metabolic syndrome in children and adolescents depending on age by International Diabetes Association, 2007 [14, 15]

Возраст / Age	Ожирение (окружность талии, см) / Obesity (waist circumference, cm)	Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	ЛПВП, ммоль/л / LDLP, mmol/l	Артериальное давление, мм рт. ст. / Blood pressure	Глюкоза крови, ммоль/л / Glucose in blood, mmol/l	
До 6 лет / Under 6 years	Метаболический синдром не формируется / Metabolic syndrome is not formed					
6–10 лет / 6–10 years	≥90-го процентиля (табл. 2) / ≥ 90 <sup>th</sup> percentile (table 2)	<p>Диагноз метаболического синдрома в данной возрастной группе не устанавливается, но если помимо абдоминального ожирения имеется отягощенный семейный анамнез по метаболическому синдрому, сахарному диабету 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, включая артериальную гипертензию и/или ожирение, то необходимо исследовать и другие показатели /</p> <p>The diagnosis of metabolic syndrome in this age group is not established, but if, in addition to abdominal obesity, there is a burdened family history of metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, including hypertension and/or obesity, then it is necessary to investigate other indicators</p>				
10–16 лет/ 10–16 years	>90-го процентиля или критерии для взрослых, если ниже (табл. 2) / >90 <sup>th</sup> percentile or adult criteria, if lower (table 2)	>1,7 ммоль/л / mmol/l	<1,03 ммоль/л / mmol/l	САД >130 и/или ДАД ≥85 мм рт. ст. / SBP >130 and/or DBP ≥85 mmHg	>5,6 ммоль/л [если ≥5,6 ммоль/л (или наличие сахарного диабета 2-го типа) проводить тест толерантности к глюкозе] / ≥5.6 mmol/l [if ≥5.6 mmol/l (or the presence of type II diabetes mellitus) conduct a glucose tolerance test]	
≥16 лет / ≥ 16 years	у мужчин ≥94 см, у женщин ≥80 см / in men ≥ 94 cm, in women ≥ 80 cm	≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) / ≥1.7 mmol/L (≥150 mg/dl)	у мужчин <1,03 ммоль/л (<40 мг/дл), у женщин <1,29 ммоль/л (<50 мг/дл) или специфическое лечение этих липидных нарушений / in men <1.03 mmol/l (<40 mg/dl), in women <1.29 mmol/l (<50 mg/dl) or, if specific treatment of these lipid disorders is carried out	САД ≥130 и/ или ДАД ≥85 мм рт. ст. или прием антигипертензивных препараторов / SBP ≥130 and/or DBP ≥85 mm Hg or, if antihypertensive drugs are taken	≥5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или ранее установленный сахарный диабет 2-го типа / ≥5.6 mmol/L (100 mg/dl) or previously established type 2 diabetes mellitus	

Примечание. ЛПВП — липопротеины высокой плотности; САД —sistолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

Note. LDLP – low-density lipoprotein; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure.

Процентильное распределение окружности талии у мальчиков и девочек в возрасте от 6 до 18 лет (см), используемое для оценки ожирения как критерия диагностики метаболического синдрома [1, 4, 14, 15]  
 Percentile distribution of waist circumference in boys and girls aged 6 to 18 years (cm), used to assess obesity as a criterion for the diagnosis of metabolic syndrome [1, 4, 14, 15]

Возраст, годы / Age, years	Мальчики / Boys					Девочки / Girls				
	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й	10-й	25-й	50-й	75-й	90-й
6	50,1	54,3	55,4	59,1	64,2	49,5	51,8	55	58,8	64
7	51,9	56,2	57,5	61,7	67,6	51,1	53,5	56,9	61,1	66,8
8	53,7	58,1	59,6	64,3	71	52,7	55,2	58,8	63,4	69,7
9	55,5	59,9	61,7	67	74,3	54,3	56,9	60,7	65,7	72,6
10	57,3	61,8	63,7	69,6	77,7	55,9	58,6	62,5	68	75,5
11	59,1	63,6	65,8	72,2	81,1	57,5	60,2	64,4	70,3	78,3
12	60,9	65,5	67,9	74,9	84,5	59,1	61,9	66,3	72,6	81,2
13	62,7	67,4	70	77,5	87,9	60,7	63,6	68,2	74,9	84,1
14	64,5	69,2	72,1	80,1	91,3	62,3	65,3	70,1	77,2	86,9
15	66,3	71,1	74,1	82,8	94,7	63,9	67	72	79,5	89,8
16	68,1	72,9	76,2	85,4	98,1	65,5	68,5	73,9	81,8	92,7
17	69,9	74,8	78,3	88	101,5	67,1	70,3	75,8	84,1	95,5
18	71,7	76,7	80,4	90,6	104,9	68,7	72	77,7	86,4	98,4

Цель работы — определение частоты встречаемости ожирения и избыточной массы тела у детей, подростков и взрослых из числа жителей Санкт-Петербурга, а также сравнительная оценка полученных данных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе приняли участие учащиеся школ Санкт-Петербурга (дети и подростки) и пациенты (взрослые), находящиеся на лечении в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Выборка носила случайный характер: при сборе данных детей и подростков учитывались данные одного из классов в каждой параллели (с 4-го по 11-й класс), при сборе данных взрослых — по 2 человека из каждой палаты гастроэнтерологического отделения в течение 4 мес. Сбор данных проводили в период с августа по декабрь 2020 г. Определены антропометрические показатели (возраст, масса тела, рост) и рассчитан индекс массы тела (ИМТ) у 74 детей (9–12 лет), 137 подростков (13–18 лет) и 55 взрослых (средний возраст  $49,12 \pm 17,03$ ). Расчет ИМТ проводили по формуле масса, кг/(рост, м)<sup>2</sup>. В зависимости от ИМТ (показатель используется у детей старше 2 лет и взрослых) обследуемые подразделялись на группы: ниже 25 кг/м<sup>2</sup> — нет избытка массы тела, 25–30 кг/м<sup>2</sup> — избыточная масса тела, 30–34,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение I степени, 35–39,9 кг/м<sup>2</sup> — ожирение

II степени, 40 кг/м<sup>2</sup> и выше — ожирение III степени.

Статистическая обработка проведена с помощью пакета компьютерных программ SPSS 8.0. Распределение данных в выборке оценивали при помощи критерия согласия  $\chi^2$  Пирсона, теста Колмогорова — Смирнова с поправкой Лиллифорса. Так как распределение показателей возраста и ИМТ в выборке было отличным от нормального, для оценки наличия корреляционной связи между ними применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значение критерия статистической значимости ( $p$ ) установлено на уровне вероятности ошибки 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Повышение массы тела по сравнению с нормативными показателями в разной степени выраженности определялось во всех возрастных группах. В группах детей и подростков были обследуемые как с избыточной массой тела, так и с ожирением I степени, в группе взрослых были выявлены обследуемые с ожирением всех трех степеней (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая зависимость ИМТ от возраста в наблюдавшихся возрастных категориях: в группе детей и подростков  $r = 0,360$  ( $p = 0,001$ ) (см. рисунок), в группе взрослых  $r = 0,329$  ( $p = 0,014$ ).

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости избыточной массы тела и ожирения у детей, подростков и взрослых  
The frequency of overweight and obesity in children, adolescents and adults

Группы обследуемых / Groups of patients examined	Нормальная масса тела, % / Normal body weight, %	Избыточная масса тела, % / Overweight, %	Ожирение I степени, % / Obesity I, %	Ожирение II степени, % / Obesity II, %	Ожирение III степени, % / Obesity III, %
Дети / Children	93,2	5,4	1,4	0	0
Подростки / Adolescents	85,4	11,7	2,9	0	0
Взрослые / Adults	38	36	13	7	6

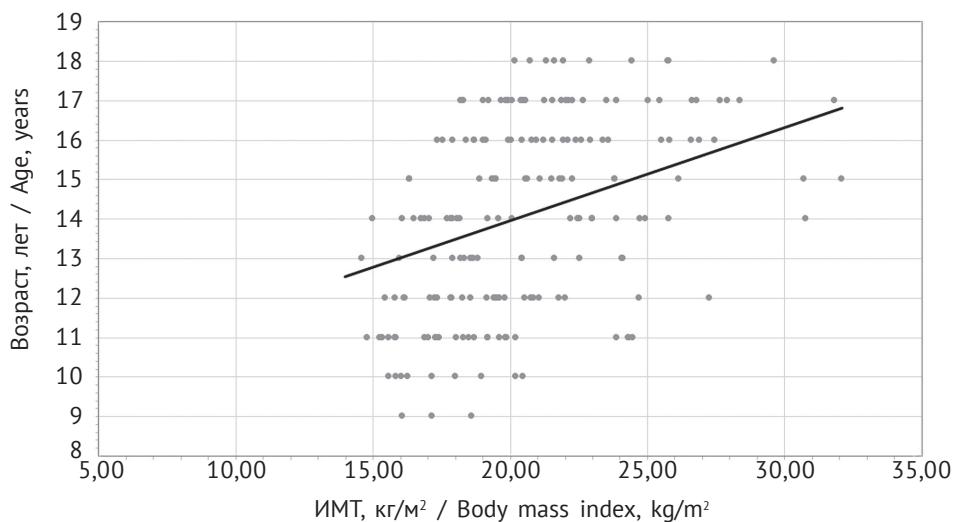


Рисунок. Корреляционная связь между возрастом и индексом массы тела  
Figure. Correlation between age and body mass index

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные результаты у лиц до 18 лет (у детей: избыточная масса тела — 5,4 % и ожирение I степени — 1,4 %; у подростков: избыточная масса тела — 11,7 % и ожирение I степени — 2,9 %) показали, что в Санкт-Петербурге среди обследованных присутствует определенный процент детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, причем у подростков оба показателя выше, чем у детей. Мы сравнили полученные показатели с результатами исследований других российских ученых для данной категории лиц [1, 3, 5, 8–10, 12], в которых частота встречаемости избыточной массы тела у детей и подростков варьирует от 9,4 до 14,8 % и ожирения — 3,1–7,0 %. При сравнении данных установлено, что у детей, обследованных в Санкт-Петербурге, процент встречаемости избыточной массы тела и ожирения несколько ниже, по сравнению с результатами работ, проведенных в других регионах России, тогда как для подростков, обследованных в Санкт-Петербурге, показатели в целом совпадали с данными, полученными

другими исследователями в различных регионах России.

При анализе данных взрослых пациентов выявлено, что избыточная масса тела и ожирение наблюдаются более чем у половины (36 и 26 % соответственно). Вероятнее всего повышение массы тела с возрастом в первую очередь связано с замедлением основного обмена.

Присутствие лиц с повышением массы тела в группах детей и подростков является грозным сигналом к развитию висцерального ожирения во взрослом возрасте с формированием в будущем метаболических осложнений и сердечно-сосудистых катастроф. Следовательно, необходимо проводить среди родителей дошкольников, школьников и детей школьного возраста мероприятия по формированию мотивации к поддержанию здорового образа жизни в целях предупреждения развития ожирения и метаболического синдрома в популяции.

Оптимальный период для профилактики ожирения и избыточной массы тела — детство и подростковый возраст (доклинический период и период

отсутствия осложнений). Мы предлагаем начинать профилактические мероприятия по выявлению факторов риска, ориентируясь на разработанные нами **показатели факторов риска** развития избыточной массы тела и ожирения у детей и подростков:

1. Питание: избыточное употребление высококалорийных продуктов, потребление больших порций пищи, доступность и дешевизна продуктов быстрого приготовления (фастфуда), несоблюдение современными детьми и подростками режима питания и отдыха, отсутствие завтрака, отсутствие семейных обедов, питание вне дома со сверстниками, еда вочные часы, просмотр телепередач во время еды, недостаточное содержание в рационе овощей и фруктов, изобилие доступных низкокачественных сладких газированных напитков и соков, реклама пищевых продуктов, не входящих в рацион здорового питания, и неправильных типов пищевого поведения, недоступность качественных продуктов питания.

2. Гиподинамия: низкий уровень физической активности, при котором потребление энергии выше ее расхода, отсутствие возможности заниматься спортом, зависимость от гаджетов и телевидения.

3. Семейные факторы: генетическая предрасположенность, культурные и внутрисемейные традиции, социально-экономический статус семьи, низкий уровень образования, низкий уровень взаимной поддержки и доверия в семье, слабый родительский контроль.

4. Психологические факторы: хронический стресс, негативный эмоциональный фон в семье, детском дошкольном учреждении, школе, недостаточная продолжительность сна, отсутствие собственных интересов, неспособность структурировать занятия и досуг, низкая самооценка, сложности в коммуникации со сверстниками.

Использование на регулярной основе в рамках периодического наблюдения за детьми в возрасте 1–2, 3–5, 6–7, 8–9, 10–11, 12–13, 14–16 лет системы опросников и тестов (для детей — заполняют родители, для подростков — заполняют самостоятельно), в том числе данных информации о показателях факторов риска (см. выше), позволяет выявить в популяции лиц с факторами риска избыточной массы тела, ожирения, метаболического синдрома на доклинической стадии и стадии минимальных клинических проявлений и применить к ним весь спектр профилактических и лечебных мероприятий, включая психологическое консультирование, психологическую коррекцию, индивидуальную и семейную психотерапию; мероприятия по оптимизации образа жизни; консультативную, диагностическую, лечебную помощь диетолога, гастроэнтеролога, эндокринолога; реабилитацию.

В случаях, когда на доклиническом этапе не удалось избежать развития ожирения, необходимо в целях раннего выявления метаболического синдрома ориентироваться на официальные критерии, представленные в табл. 1, 2.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при обследовании выборки жителей Санкт-Петербурга выявлена повышенная масса тела: у детей — в 6,8 % случаев (5,4 % — избыточная масса тела, 1,4 % — ожирение I степени), среди подростков — в 14,6 % случаев (11,7 % — избыточная масса тела, 2,9 % — ожирение I степени), у взрослых — в 62 % случаев (36 % — избыточная масса тела, 13 % — ожирение I степени, 7 % — ожирение II степени, 6 % — ожирение III степени). При сравнительной оценке показателей обследованных нами детей и подростков установлено, что число подростков с повышенной массой тела выше более чем в два раза по сравнению с группой детей. При сравнении данных обследованных детей и взрослых установлено, что у взрослых частота встречаемости повышенной массы тела в девять раз выше, чем у детей. Возможно, активизация факторов риска развития ожирения происходит именно в подростковом возрасте в период полового созревания, что приводит к значительному увеличению частоты встречаемости лиц с избыточной массой тела и ожирением во взрослом возрасте. Увеличение массы тела у обследуемых с возрастом может быть связано также с особенностями питания («западный» тип питания с повышенным содержанием калорийной рафинированной пищи) и присутствием в мегаполисе большого числа факторов риска, а также с возрастным замедлением основного обмена.

Следует подчеркнуть, что необходимо с определенной периодичностью проводить расширенные эпидемиологические исследования по выявлению детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением, в том числе для сравнительной оценки этих изменений в динамике.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов А.П. Ожирение у детей и подростков: клинико-метаболические особенности, лечение, прогноз и профилактика осложнений: дис. ... докт. мед. наук. Саратов, 2009. 378 с.
2. Барановский А.Ю., Белоногов Л.И., Бильтская М.П., и др. Ожирение (клинические очерки). Санкт-Петербург: Диалект, 2007. 240 с.
3. Вернигорова Н.В. Анализ заболеваемости и распространённости ожирения в группе детей и подростков в условиях северных территорий // Медицина и образование в Сибири. 2012. № 4. С. 8. Режим доступа: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=759> Дата обращения: 24.10.2021.
4. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. Санкт-Петербург: Фолиант, 2009. 432 с.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., и др. Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, № 4. С. 30–34.
6. Журавлева О.В., Романцова Е.Б., Бабцева А.Ф. Метаболический синдром у детей и подростков: учеб. пос. Благовещенск: Буквиц, 2012. 29 с.
7. Косенкова Т., Новикова В. Бронхиальная астма и ожирение у детей. Механизмы взаимосвязи // Медицина: теория и практика. 2019. Т. 4, № 1. С. 62–83.
8. Леонтьева И.В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. Т. 53, № 3. С. 4–16.
9. Малиевский О.А., Маслова Н.Г. Распространённость ожирения и избыточной массы тела у детей и подростков // IX Всероссийская научно-практическая конференция детских эндокринологов «Порядок и стандарты оказания помощи детям с эндокринной патологией»; 22–23 июня 2013 г.; Архангельск. С. 26.
10. Огрызко Е.В., Шелепова Е.А., Тюрина Е.М. Статистика ожирения у детей в Российской Федерации за 2014–2018 годы // Менеджер Здравоохранения. 2020. № 4. С. 37–42.
11. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков / под ред. Зайчика А.Ш. СПб.: Медкнига ЭЛБИ, 2003. 216 с.
12. Ahmedova R.M., Sofronova L.V., Trefilov R.N. Prevalence and gender characteristics of obesity in adolescents in the city of perm // Current Pediatrics. 2014. Vol. 13, No. 5. P. 37–41. DOI: 10.15690/vsp.v13i5.1148
13. Weiss R., Dziura J., Burgert T.S., et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents // N Engl J Med. 2004;350(23):2362–2374. DOI: 10.1056/NEJMoa031049
14. Zimmet P., Alberti G., Kaufman F., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. 2007. Vol. 369, No. 9579. P. 2059–2061. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1
15. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F., et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report // Pediatr Diabetes. 2007. Vol. 8, No. 5. P. 299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x

## REFERENCES

1. Aver'yanov AP. Ozhirenie u detei i podrostkov: kliniko-metabolicheskie osobennosti, lechenie, prognоз i profilaktika oslozhnenii. [dissertation]. Saratov; 2009. 378 p. (In Russ.)
2. Baranovskij AYu, Belonogov LI, Bileckaya MP, et al. Ozhirenie (klinicheskie ocherki). Saint Petersburg: Dialekt; 2007. 240 p. (In Russ.)
3. Vernigorova HB. Analysis of the incidence and prevalence of obesity in a group of children and adolescents in the northern territories. *Meditina i obrazovanie v Sibiri*. 2012;(4):8. Available from: <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/pdf.php?id=759> (In Russ.)
4. Voroncov IM, Mazurin AV. Propedevтика detskih boleznej. Saint Petersburg: Foliant; 2009. 432 p. (In Russ.)
5. Dedov II, Mel'nichenko GA, Butrova SA, et al. Ozhirenie u podrostkov v Rossii. *Obesity and Metabolism*. 2006;5(4):30–34. (In Russ.)
6. Zhuravleva OV, Romantsova EB, Babtseva AF. Metabolicheskii sindrom u detei i podrostkov: uchebnoe posobie. Blagoveshchensk: Bukvits; 2012. 29 p. (In Russ.)
7. Kosenkova T, Novikova V. Bronchial asthma and obesity in children. Mechanisms of interrelation. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):62–83. (In Russ.)
8. Leont'eva IV. Metabolic syndrome as a pediatric problem. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;53(3):4–16. (In Russ.)
9. Malievskii OA, Maslova NG. Rasprostranennost' ozhreniya i izbytochnoi massy tela u detei i podrostkov. Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference of Pediatric Endocrinologists "Poryadok i standarty okazaniya pomoshchi detyam s ehndokrinnoi patologiei"; 2013 June 22–23; Arkhangel'sk; P. 26. (In Russ.)
10. Ogryzko EV, Shelepoval EA, Tyurina EM. Statistics of obesity in children in the Russian Federation for 2014–2018 years. *Manager Zdravoohranenia*. 2020;(4):37–42. (In Russ.)
11. Stroev Yul, Churilov LP, Bel'gov AYu, Chernova LA. Ozhirenie u podrostkov. Zajchik ASH. ed. Saint Petersburg: Medkniga ELBI; 2003. 216 p. (In Russ.)

12. Ahmedova RM, Sofronova LV, Trefilov RN. Prevalence and gender characteristics of obesity in adolescents in the city of perm. *Current Pediatrics.* 2014;13(5): 37–41. DOI: 10.15690/vsp.v13i5.1148
13. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2362–2374. DOI: 10.1056/NEJMoa031049
14. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Lancet.* 2007;369(9579):2059–2061. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60958-1
15. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, et al. IDF Consensus Group. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):299–306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x

## ◆ Информация об авторах

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

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

**Наталья Владимировна Барышникова** – канд. мед. наук, доцент, младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru.

**Дмитрий Владимирович Захаров** – канд. мед. наук, заместитель главного врача по амбулаторной помощи, доцент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru.

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

## ◆ Information about the authors

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

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

**Natalia V. Baryshnikova** – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, junior researcher in Laboratory of Medico-Social Problems of Pediatry, St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Science Employer, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia. E-mail: baryshnikova\_nv@mail.ru.

**Dmitry V. Zakharov** – MD, Cand. Sci. (Med.), Vice Head of Clinic, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valzman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dmitryzakharov@mail.ru.

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



## 圣彼得堡某多学科儿童医院分离葡萄球菌的种类组成及对抗菌药物的敏感性

### STRAIN DIVERSITY AND ANTIBIOTIC-SENSITIVITY OF *STAPHYLOCOCCUS SPP.* ISOLATES FROM PATIENTS OF MULTIPROFILE PEDIATRIC HOSPITAL IN ST. PETERSBURG, RUSSIA

© Dmitry P. Gladin<sup>1</sup>, Alina R. Khairullina<sup>1</sup>, Alexander M. Korolyuk<sup>1</sup>, Nadezhda S. Kozlova<sup>2</sup>, Olga V. Ananyeva<sup>1</sup>, Oleg G. Gorbunov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gladin DP, Khairullina AR, Korolyuk AM, Kozlova NS, Ananyeva OV, Gorbunov OG. Strain diversity and antibiotic-sensitivity of *Staphylococcus spp.* isolates from patients of Multiprofile Pediatric Hospital in St. Petersburg, Russia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):15-25. <https://doi.org/10.17816/PED12415-25>

Received: 17.06.2021

Revised: 19.07.2021

Accepted: 27.08.2021

**研究现实性。**在儿童医院革兰氏阳性菌中，葡萄球菌是化脓性脓毒性疾病的的主要致病菌。耐抗生素菌株在它们中间的传播限制了治疗儿童这类感染的可能性。

**本研究旨在对**St.Petersburg State Pediatric Medical University 2019年门诊患者各种临床材料中分离的葡萄球菌进行物种组成特征分析，并分析其对抗菌药物的敏感性。

**材料与方法。**根据2018年临床建议，采用圆片扩散法860株葡萄球菌抗菌药物敏感性，采用Vitek-2全自动小型分析仪进行鉴定。

**结果。**院内葡萄球菌有6种，新生儿病理科和重症监护室以表皮葡萄球菌 (*Staphylococcus epidermidis*) 为主（分别为63.0和46.2%），外科和治疗科以金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) 为主（分别为61.7和46.2%）。超过一半的葡萄球菌 (63.0%) 对至少一种抗菌药物耐药。万古霉素 (Vancomycin) 和利奈唑胺 (Linezolid) 对菌株的抑制作用最强。高比例的多抗性 (MDR—multidrug-resistant) 培养 (37.8%) 和广泛耐药 (XDR—extensively drug-resistant) 菌株 (33.0%) 被鉴定。耐药菌株以溶血葡萄球菌 (*Staphylococcus haemolyticus*) (98.1%) 和表皮葡萄球菌 (*S. epidermidis*) (82.0%) 所占比例最大。而耐药、多耐药和广泛耐药在金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*) 中所占比例极低（分别为16.2, 1.5和0.4%），以及耐甲氧西林菌株 (0.8%)。

**结论。**葡萄球菌的耐药谱多种多样。这类病毒在儿童医院的传播需要地方一级的持续监测。

**关键词：**葡萄球菌；抗菌药物；耐药；多学科的儿童医院。

**Background.** Staphylococci are the leading pus-forming Gram-positive bacteria in the children's hospitals. The prevalence of the antibiotic resistant strains among them limits therapeutic effects of infections in children.

**Aim.** The research is aimed at characterizing the species of staphylococcus, which are isolated from the different clinical specimens of the patients at the clinics of Saint Petersburg State Pediatric Medical University in 2019, and analysis of their susceptibility to antimicrobial agents.

**Materials and methods.** According to the clinical recommendations of 2018, susceptibility to antimicrobial drugs (AMD) was revealed in 860 strains of staphylococci determined by the disc diffusion method, which were identified by the automated analyser Vitek-2 compact.

**Results.** Six species of staphylococci were represented at the hospital departments, among which *Staphylococcus epidermidis* prevailed in the departments of the neonate pathology department and intensive care units (63.0% and 46.2% respectively), *Staphylococcus aureus* is commonly found at the departments of surgery and the departments of the therapeutic profiles (61.7% and 46.2% respectively). More than a half of the staphylococci strains (63.0%) were resistant to at least one of the antimicrobial drugs. Vancomycin and line solid showed the highest activity to these staphylococci.

High specific weight of multidrug resistant (MDR) bacteria (37.8%) and extensively drug resistant (XDR) strains of the phenotype (33.0%) was revealed. The level of antibiotic resistant strains was the highest in *Staphylococcus haemolyticus* (98.1%) and *S. epidermidis* (82.0%), while the specific weight of the resistant ones, MDR and XDR strains was extremely low among *S. aureus* (16.2%, 1.5% and 0.4 respectively), as well as in methicillin-resistant isolates (0.8%).

**Conclusions.** A great variety of antibiotic resistance was revealed among the staphylococci. The prevalence of these strains in the pediatric hospitals requires constant local monitoring of the antibiotic resistant staphylococci.

**Keywords:** Staphylococci; antibacterial drugs; resistance; Multiprofile Children's Hospital.

## 研究现实性

在多学科儿童医院的医疗护理中，化脓性炎感染最常见的病原体是革兰氏阳性细菌中的葡萄球菌[6,12,14]。新生儿和出生后最初几个月的儿童最容易感染葡萄球菌感染[11]。临床医生尤其担心的是，在俄罗斯联邦，与医疗护理有关的所有感染病例中有33%是在产科机构发现的，其中重症监护和重症监护病房新生儿和早产儿占16.8%[2,6,13]。金黄色葡萄球菌在医疗相关感染的病因学中仍处于主导地位[18,23,32]。然而，近年来，其他类型葡萄球菌的重要性明显增加[4,25]，其中一些菌株对储备药物表现出耐药性[21]。凝结酶阴性葡萄球菌(CoNS)在化脓性炎症过程中发挥越来越大的作用[4]，同时，由它们引起的绝大多数疾病都是住院性的，并且在新生儿重症监护病房中发展，尤其是在抵抗力降低的儿童中发展[7,11,19]。有研究表明，60–90%的CoNS属于表皮葡萄球菌[8]，可引起外科心内膜炎、败血症和导管相关感染。其他类型的CoNS会导致细菌性和骨质感染(*Staphylococcus hominis*和*Staphylococcus haemolyticus*)。腐生葡萄球菌(*Staphylococcus saprophyticus*)常给泌尿科患者造成困扰，引起尿路感染，而沃氏葡萄球菌(*Staphylococcus warneri*)和头状葡萄球菌(*Staphylococcus capitis*)定植于外耳道，可引起耳鼻喉器官炎症性疾病。

值得关注的还有耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和其他类型葡萄球菌在医院环境中的传播。这些葡萄球菌对不同群体的药物具有高度耐药性[5,20,27,33]。多药耐药葡萄球菌引起的院内感染对重症监护病房的患者构成严重威胁。这种菌株在医院条件下的形成是由于抗菌药物的选择压力，以及致病微生物的高进化率及其固有的多种耐药基因传播机制。这就导致这些微生物的耐药性水平随其地理位置和隔离时间的不同而变化很大[10]。防治这类菌株的重点是在地方和区域层面监测抗生素耐药性的结构、水平和耐药谱。

本研究的目的是分析2019年St.Petersburg State Pediatric Medical University临床流通葡萄球菌的种类组成，并分析其对抗菌药物的敏感性。

## 材料与方法

**细菌分离物来源。**本研究包括St.Petersburg State Pediatric Medical University(以下简称多学科儿童医院)诊所患者中分离的860株葡萄球菌。

**分离株的分离与鉴定。**在标准培养基上用经典微生物学方法进行材料的播种和纯培养物的分离。采用Vitek2紧凑分析仪(bioMerieux, 法国)鉴定分离株。

**抗菌药物敏感性的测定。**采用圆片扩散法测定分离菌株对抗菌药物的敏感性(阿奇霉素—Azm、阿莫西林—Amc、庆大霉素—Gn、苯唑西林—Ox、环丙沙星—Cip、头孢西丁—Ckt、万古霉素—Van、利奈唑胺—Lzd)。将新制备的接种物应用于Mueller-Hinton琼脂(Oxoid, 英国)，该琼脂是根据McFarland将葡萄球菌菌落悬浮在无菌等张溶液中以满足浊度标准0.5，然后应用抗生素盘(Oxoid, 英国)。为控制灵敏度测定的质量，以金黄色葡萄球菌ATCC29213为参考菌株。结果根据临床建议进行解释<sup>1</sup>。

**统计分析。**统计数据处理使用Microsoft Office Excel 2019软件包，适用于MacOS。为了分析研究结果，计算了相对广泛的指标(百分比)。差异的信度采用皮尔逊卡方标准( $\chi^2$ )进行评估。 $p<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结果与讨论

### 多学科儿童医院不同科室分离的葡

<sup>1</sup> 临床建议。微生物对抗菌药物敏感性的测定。临床实验室研究的解释和规则。2018-03版本。

萄球菌的种类组成因科室的特殊性和研究材料的不同而不同(表1)。

金黄色葡萄球菌主要分布在外科和治疗科室(分别占菌株总数为61.7和46.2%)，表皮葡萄球菌主要分布在新生儿病理科和重症监护病房(分别占菌株总数为63.0和61.4%)。在治疗性医院检测到的葡萄球菌种类最多(6种)，在重症监护病房检测到的葡萄球菌种类最少(4种)。所有研究科室均检测到金黄色葡萄球菌，外科和新生儿病理科均检测到耐甲氧西林黄色葡萄球菌。将导管、痰、脓、胃内容物和伤口表面的分泌物进行细菌学检查。同时，在外科和治疗科室，葡萄球菌最常从脓液中分离(分别占86.2%和50.3%)；在新生儿病理科葡萄球菌最常从痰中分离(52.7%)；在重症监护室葡萄球菌最常从胃内容物中分离(39.7%)。超过三分之一的菌株(37.0或318株)对所有药物都敏感。超过一半的葡萄球菌(542—63.0%)对至少一种抗菌药物表现出耐药性。对阿奇霉素耐药的菌株较多。它们的比重在表皮葡

表1 / Table 1

### 某多学科儿童医院各科室葡萄球菌的种类组成

Species composition of staphylococci in the departments of a Multidisciplinary Children's Hospital

葡萄球菌的 类型 / Types of staphylococci	部门 / Departments			
	外科 / surgical	重症监护 / intensive care	新生儿病理科 / newborn pathology	治疗室 / therapeutic
金黄色葡萄球菌	116(61,7%)	21(11,4%)	44(13,8%)	78(46,2%)
表皮葡萄球菌	56(29,8%)	113(61,4%)	201(63,0%)	68(40,2%)
溶血葡萄球菌	4(2,1%)	41(22,3%)	53(16,6%)	11(6,5%)
人葡萄球菌	8(4,3%)	9(4,9%)	17(5,3%)	4(2,4%)
沃氏葡萄球菌	4(2,1%)	0	4(1,3%)	4(2,4%)
头状葡萄球菌	0	0	0	4(2,4%)
一共 / Total	188(21,9%)	184(21,4%)	319(37,1%)	169(19,7%)

葡萄球菌中为77.4%，在溶血性嗜血杆菌为97.3%，在金黄色葡萄球菌为13.9%，在人葡萄球菌为60.5%，在沃氏葡萄球菌为33.3%，在头状葡萄球菌为0.3%。

在葡萄球菌中鉴定出较高比例的多抗性培养 (MDR—multidrug-resistant) 和具有广泛耐药 (XDR—extensively drug-resistant) 的菌株。因此，MDR葡萄球菌的比例为37.8%，XDR菌株的比例为33.0% (图1)。

MDR和XDR培养在多学科儿童医院各科室的分布很有趣 (图2)。在体质最弱的儿童所在的部门检测到这种菌株的比例最大。因此，在重症监护病房，新生儿死亡率分别为64.7和62.5%，略低于新生儿病理科 (51.7和42.6%)。MDR和XDR分离株的比例在治疗科低3倍 (18.3和13.6%)，在外科最低 (3.2和2.7%)。

在健康人的皮肤和粘膜上，从病理物质中分离出来的葡萄球菌最常见的类型是表皮葡萄球菌 [29, 34]。表皮葡萄球

菌可能是与各种修复术 (血管移植物、矫形器械) 相关的医院感染的常见原因 [15, 19, 24, 31] 和其他侵入性操作 [22]。表皮葡萄球菌粘附生物和非生物表面的能力增强，使其在医疗器械表面形成生物膜，从而导致心内膜炎、导管相关感染和其他感染 [30]。表皮葡萄球菌的竞争优势可以促进其在医院环境中的流行。它允许在合成的自诱导物的帮助下阻断大多数金黄色葡萄球菌菌株的毒素形成，而金黄色葡萄球菌产生的物质不干扰表皮葡萄球菌的增殖 [9]。此外，形成生物膜的能力增加了细菌对各种抗菌药物的耐药性，主要是对万古霉素的耐药性，其扩散能力较低，渗透到生物膜深处的能力较弱。表皮葡萄球菌耐万古霉素菌株的出现降低了抗生素治疗的有效性，并导致感染的频繁复发。

免疫缺陷患者和新生儿早产儿特别容易感染医院菌株 [7, 18]。表皮葡萄球菌的特征是对多种作用机制的抗菌药物产生耐药性 [18, 29]。该物种最常见的菌株对  $\beta$ -内酰胺类抗生素、利福

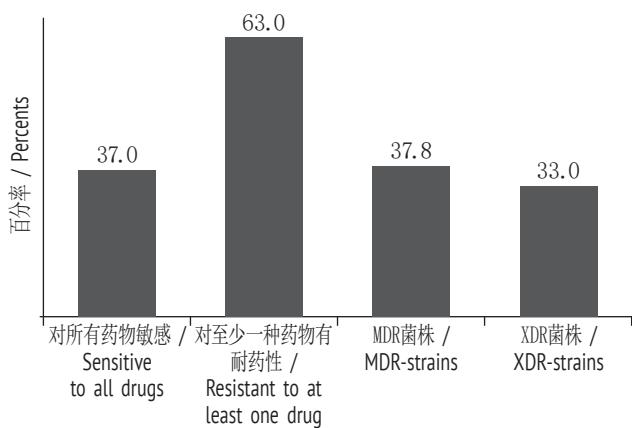


图. 1. 某多学科儿童医院葡萄球菌菌株对抗菌药物敏感和耐药发生率

**Fig. 1. Frequency of occurrence of staphylococcal strains sensitive and resistant to antibacterial drugs in the hospital**

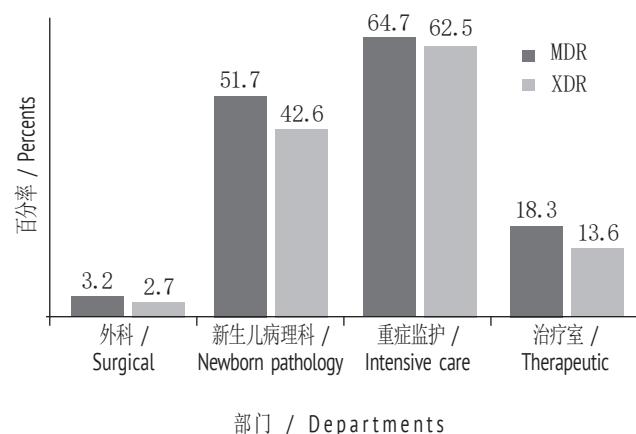


图. 2. 多学科儿童医院各科室葡萄球菌耐药株和极耐药株的发生频率

**Fig. 2. Occurrence of MDR and XDR staphylococcal strains in the different departments of the hospital**

平、红霉素、克林霉素、氟喹诺酮类和磺胺甲唑-甲氧苄啶耐药[1, 28]。与金黄色葡萄球菌一样，表皮葡萄球菌的甲氧西林耐药性是由mecA基因决定的，耐甲氧西林的表皮葡萄球菌(MRSE)的患病率可达90%[3, 26]。在我们的研究中，438株表皮葡萄球菌中只有79株(18.0%)对所有药物敏感。216种培养物具有多抗性(MDR)，占所有表皮葡萄球菌的49.3%，占所有多抗性葡萄球菌的66.5%。183株表皮葡萄球菌被分类为XDR，占全部表皮葡萄球菌的41.8%，占全部广泛耐药菌株的64.4%。对阿奇霉素(全部表皮葡萄球菌的77.4%)、环丙沙星(53.7%)、阿莫西林(53.4%)、苯唑西林(45.7%)耐药的表皮葡萄球菌最多。对阿莫西林(41.1%)和头孢西丁(44.7%)不敏感的菌株较少。仅检出1株耐利奈唑胺(0.2%)。

表皮葡萄球菌耐药的决定因素多种多样，共出现19种耐药谱变异，其中以Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt组合(39.3%)和单一阿奇霉素耐药谱(21.0%)为主。其他抗性表型则不常见，例如，Azm + Cip谱为4.8%，Azm + Gn +

Cip为4.6%，Azm + Gn为3.2%(图3)。其余的谱由单个菌株表示。

目前已知革兰氏阳性菌院内感染的主要原因是金黄色葡萄球菌。在医院环境中，金黄色葡萄球菌通常与外科感染、下呼吸道疾病以及肺炎和脓毒性感染有关[16, 17]。由于β-内酰胺类抗生素耐药性的发展往往与其他群体抗菌药物耐药性的发展相结合，给金黄色葡萄球菌感染的预防和治疗带来了严重的问题，耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)的传播及其在医院感染病因学中日益重要的地位[12, 16]。

在这项研究中，儿童医院分离的259株金黄色葡萄球菌大多数对所有药物均敏感(83.8%或217种已研究的株)。MDR菌株的比重较低，仅占所研究金黄色葡萄球菌的1.5%(4株)，并所有MDR葡萄球菌的1.2%。XDR菌株数量不显著(占所有金黄色葡萄球菌培养的0.4%，占所有XDR葡萄球菌的0.4%)。金黄色葡萄球菌对阿奇霉素(13.9%)、阿莫西林(2.3%)和环丙沙星(2.7%)有耐药性。

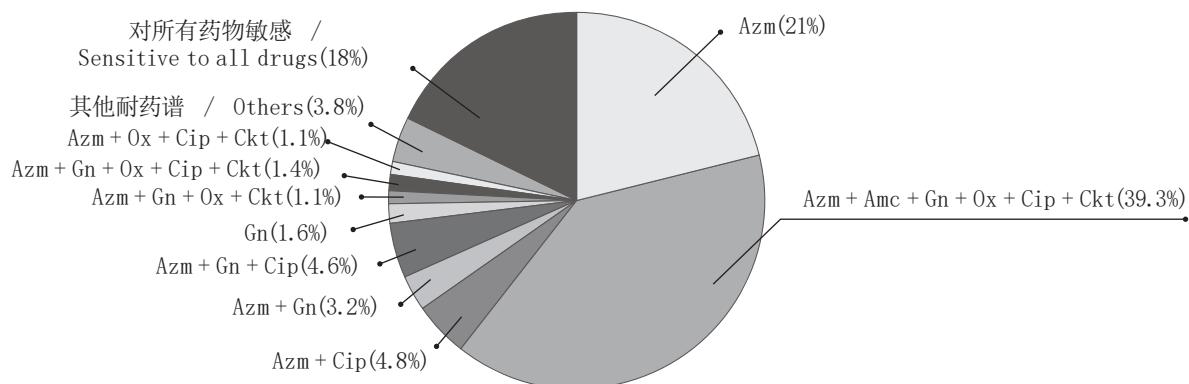


图. 3. 最常见的耐药谱是表皮葡萄球菌。Azm—阿奇霉素；Gn—庆大霉素；Ox—苯唑西林；Cip—环丙沙星；Ckt—头孢西丁  
Fig. 3. Most common antimicrobial susceptibility patterns of *S. epidermidis*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

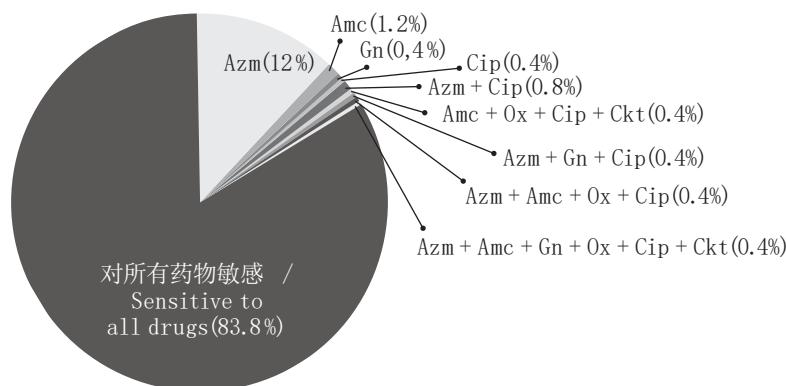


图. 4. 金黄色葡萄球菌的耐药谱。Azm—阿奇霉素; Amc—阿莫西林; Gn—庆大霉素; Ox—苯唑西林; Cip—环丙沙星; Ckt—头孢西丁  
Fig. 4. Antimicrobial patterns of *S. aureus*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

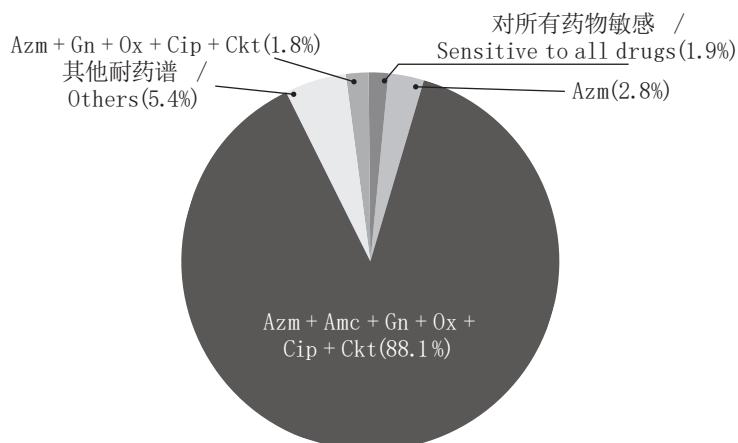


图. 5. 溶血葡萄球菌的耐药谱。Azm—阿奇霉素; Amc—阿莫西林; Gn—庆大霉素; Ox—苯唑西林; Cip—环丙沙星; Ckt—头孢西丁  
Fig. 5. Antimicrobial patterns of *S. haemolyticus*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

单个菌株对庆大霉素(1.2%)、苯氧西林(1.2%)和头孢西丁(0.8%)耐药。所有研究培养物对利奈唑胺和万古霉素均敏感。与表皮相比,金黄色葡萄球菌耐药的决定因素集合的特征是多样性较少,用一到六种药物的组合来表示的被检测到的谱数量被证明要少2倍(9比19)。同时,阿奇霉素单耐药谱居多(12.0%)。在一个菌株中检测到的6种药物的谱由Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt组合表示,为0.4%(图4)。

109株溶血葡萄球菌中,仅有2株(1.9%)对所有抗菌药物敏感。对阿奇

霉素(97.3%)、环丙沙星(93.6%)、庆大霉素(92.7%)、苯氧西林(92.7%)、头孢西丁(92.7%)和阿莫西林(88.1%)耐药菌株所占比例较高。溶血性葡萄球菌有9种抗生素抗性谱(图5),同时88.1%(96株)菌株的谱包含Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt 6种药物。2株葡萄球菌(1.8%)对5种药物有耐药性(Azm + Gn + Ox + Cip + Ckt)。101株(92.7%的溶血球菌和31.1%的耐多药葡萄球菌)属于多抗性类型。98株广泛耐药菌株的比重占溶血葡萄球菌总数的89.9%,占所有广泛耐药葡萄球菌总数的34.5%。

其他类型的葡萄球菌对阿奇霉素也有较高的耐药性。其中，人葡萄球菌耐药率为60.5%，沃氏葡萄球菌耐药率为33.3%，头状葡萄球菌耐药率为25.0%。75.0%的头状葡萄球菌、50.0%的沃氏葡萄球菌、29.0%的人葡萄球菌对所有药物均敏感。头状葡萄球菌中未检出MDR和XDR菌株。在研究的沃氏葡萄球菌中，只有1株MDR菌株（占所有沃氏葡萄球菌的8.3%，占所有MDR葡萄球菌的0.3%）。XDR菌株在人葡萄球菌和XDR葡萄球菌中的比例分别为5.3%和0.7%。在人葡萄球菌和沃氏葡萄球菌中发现了对苯氧西林、庆大霉素和环丙沙星耐药的培养。同时，对环丙沙星（21.1%）和恶唑西林（13.2%）的耐药菌株在人葡萄球菌中较为常见，对庆大霉素（16.7%）和恶唑西林（16.7%）的耐药菌株在沃氏葡萄球菌中较为常见。在沃氏葡萄球菌和人葡萄球菌中，没有发现单一的耐阿莫西林病毒菌株。这显著增加了抑制剂保护青霉素治疗这类葡萄球菌引起的感染的治疗价值。

## 结论

因此，2019年在圣彼得堡多学科儿童医院检出6种葡萄球菌，而不同科室的个别品种所占比例不同。因此，在最虚弱儿童所在的科室（新生儿病理科和重症监护室），表皮葡萄球菌占多数（分别为63.0和46.2%），在外科和治疗科室为金黄色葡萄球菌占多数（分别为61.7和46.2%）。半数以上（63.0%）的分离株对至少一种抗菌药物耐药。同时，各科室均发现MDR和XDR分离株，分别占分离株总数的37.8和33.0%，在新生儿病理科和重症监护室普遍存在。耐药菌株以溶血葡萄球菌（98.1%）和表皮葡萄球菌

（82.0 %）所占比例最大。而耐药、MDR和XDR在金黄色葡萄球菌中所占比例极低（分别为16, 2, 1, 5和0.4%）。耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的数量也非常微不足道（0.8%），这与俄罗斯和世界各地医院目前的趋势一致。万古霉素对葡萄球菌具有较高的抗药活性，目前尚无耐药菌株。利奈唑胺对葡萄球菌也有较高的抑制活性，仅检出1株表皮葡萄球菌耐药。大量葡萄球菌的抗生素耐药药谱表明其耐药的多种遗传决定因素，表明需要使用分子遗传学方法进行检测。这将是这项研究的延续，它可以用来在医院创造抗生素耐药性的通行证。

## 附加信息

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

**利益冲突。**作者声明，没有明显的和潜在的利益冲突相关的发表这篇文章。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## REFERENCES

1. Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal'noe rukovodstvopoispol'zovaniyu lekarstvennyhsredstv(for-mulyarnaya sistema). Moscow: Vidoks; 2017. (In Russ.)
2. Avchinnikov AV, Egoricheva SD. Hygienic aspects of prevention of healthcare associated infection in maternity homes. *Vestnik of the Smolensk State Medical Academy.* 2015;14(3):92–96. (In Russ.)
3. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tekhnologii. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
4. Gostev VV, Kalinogorskaja OS, Kruglov AN, Sidorenko SV. Antibiotic Resistance of Coagulase-Negative Staphylococci Isolated at Hospitals of St. Petersburg and Moscow. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2015;60(9–10):23–28. (In Russ.)

5. Dzhioev JuP, Zlobin VI, Salovarova VP, et al. Analysis of the “superbacteria” issue and contemporary approaches to its solution. Proceedings of Universities. *Applied Chemistry and Biotechnology*. 2019;9(4):665–678. (In Russ.) DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678
6. Dyatlov IA, Detusheva EV, Mitsevich IP, et al. Sensitivity and formation of stability to antiseptics and disinfectants in hospital infections. *Bacteriology*. 2017;2(2):48–58. (In Russ.) DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-48-58
7. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al. Rukovodstvo po perinatologii. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
8. Kozlova NS, Barantsevich EP, Barantsevich NE, Goik VG. Antibiotic resistance of staphylococci isolated from blood. *Nauchnoe obozrenie*. 2014;3:184–190. (In Russ.)
9. Kozlova NS, Barantsevich NE, Ivanova LV, et al. Susceptibility to antibiotics in nosocomial staphylococci from multidisciplinary hospital. *Problems in Medical Mycology*. 2015;17(4):58–62. (In Russ.)
10. Kozlova NS, Barantsevich NE, Barantsevich EP. Antibiotic resistance of pathogens of purulent-septic infections in a multidisciplinary hospital. *Problems in Medical Mycology*. 2018;20(1):40–48. (In Russ.)
11. Nikolaeva IV, Anokhin VA. Staphylococcal infections in pediatrics. *Practical Medicine*. 2010;(1):24–27. (In Russ.)
12. Romanov AV, Dekhnich AV, Sukhorukova MV, et al.; Study group “MARAFON”. Antimicrobial resistance of nosocomial *Staphylococcus aureus* isolated in Russia: results of the national multicenter epidemiological study “MARATHON” 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):57–62. (In Russ.)
13. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy federatsii v 2014 godu: Gosudarstvennyy doklad Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelya i blagopолучiya cheloveka. Tsentr gигиены i epidemiologii Rospotrebnadzora. 2015. 206 p.
14. Labinskaja AS, Volgina EG, Kovaleva EP, eds. Rukovodstvo po medicinskoj mikrobiologii. Kniga III. Tom 2. Opportunisticheskie infekcii: kliniko-jepidemiologicheskie aspekyt. Moscow: BINOM; 2014 (In Russ.)
15. Shihverdiev NN, Hubulava GG, Marchenko SP, et al. The choice of an antibacterial drug for topical use in the prevention of sternal infection. *Pediatr*. 2017;8(2): 89–93. DOI: 10.17816/PED8289-93 (In Russ.)
16. Yakovlev SV, Protsenko DN, Shakhova TV, et al. Antibiotic Resistance in Hospital: Do we control the situation? *Antibiotics and Chemotherapy*. 2010;55(1–2): 50–58. (In Russ.)
17. Antonelli A, Giani T, Coppi M, et al. *Staphylococcus aureus* from hospital-acquired pneumonia from an Italian nationwide survey: activity of ceftobiprole and other anti-staphylococcal agents, and molecular epidemiology of methicillin-resistant isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2019;7(12):3453–3461. DOI: 10.1093/jac/dkz371
18. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(4): 870–926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
19. Blanchard AC, Fortin E, Laferrière C, et al. Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(6):1812–1817. DOI: 10.1093/jac/dkx059
20. Blane B., Raven K., Leek D., et al. Rapid sequencing of MRSA direct from clinical plates in a routine microbiology laboratory. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(8):2153–2156. DOI: 10.1093/jac/dkz170
21. Butin M, Martins-Simoes P, Pichon B, et al. Emergence and dissemination of a linezolid-resistant *Staphylococcus capitis* clone in Europe. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(4):1014–1020. DOI: 10.1093/jac/dkw516
22. Conen A, Walti L, Merlo A, et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin Infect Dis*. 2008;47: 73–82. DOI: 10.1086/588298
23. De Oliveira D, Forde B, Kidd T, et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):1–49. DOI: 10.1128/CMR.00181-19
24. Hellmark B, Unemo M, Nilsson-Augustinsson A, Soderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the *rpoB* gene. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15(3): 238–244. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02663
25. Humphries R, Magnanom P, Burnham C, et al. Evaluation of Surrogate Tests for the Presence of *mecA*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus warneri*. *J Clin Microbiol*. 2020;59(1): e02290–20. DOI: 10.1128/JCM.02290-20
26. Krediet T, Jones M, Janssen K, et al. Prevalence of molecular types and *mecA* gene carriage of coagulase-negative Staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3376–3378. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3376-3378.2001
27. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution,

- and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4): 1–103. DOI: 10.1128/CMR.00020-18
28. Littorin C, Hellmark B, Nilsdotter-Augustinsson Å, Söderquist B. In vitro activity of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis.* 2017;36(9):1549–1552. DOI: 10.1007/s10096-017-2966-z
  29. Naccache S, Callan K, Burnham C, et al. Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk diffusion and microbroth dilution methods for detecting *mecA*-mediated  $\beta$ -lactam resistance in contemporary *Staphylococcus epidermidis* isolates. *J Clin Microbiol.* 2019;57(12): 1–10. DOI: 10.1128/JCM.00961-19
  30. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet.* 1998;351(9106):893–898. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10006-X
  31. Sadovskaya I, Vinogradov E, Flahaut S, et al. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain *Staphylococcus epidermidis*. *Infect Immun.* 2005;73(5):3007–3017. DOI: 10.1128/IAI.73.5.3007-3017.2005
  32. Tong S, Davis J, Eichenberger E, et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(3):603–661. DOI: 10.1128/CMR.00134-14
  33. Watkins R, Holubar M, David M. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(12): e01216–e1219. DOI: 10.1128/AAC.01216-19
  34. Widerstrom M, Wistrom J, Sjostedt A, Monsen T. Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus*. *Eur J Clin Microbiol & Infect Dis.* 2012;31(1):7–20. DOI: 10.1007/s10096-011-1270-6

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев С.Н., Аведисова А.С., Аветисов С.Э., и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Москва: Видокс, 2017.
2. Авчинников А.В., Егоричева С.Д. Гигиенические аспекты профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в акушерских стационарах // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2015. Т. 14, № 3. С. 92–96.
3. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А., и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 томах. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
4. Гостев В.В., Калиногорская О.С., Круглов А.Н., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность коагулазо-отрицательных стафилококков, выделенных в стационарах Санкт-Петербурга и Москвы // Антибиотики и химиотерапия. 2015. Т. 60, № 9–10. С. 23–28.
5. Джиоев Ю.П., Злобин В.И., Саловарова В.П., и др. Анализ проблемы «супербактерий» и современные подходы к ее решению// Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. 2019. Т. 9, № 4. С. 665–668. DOI: 10.21285/2227-2925-2019-9-4-665-678
6. Дятлов И.А., Детушева Е.В., Мицевич И.П., и др. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций // Бактериология. 2017. Т. 2, № 2. С. 48–58. DOI: 10.20953/2500-1027-2017-2-48-58
7. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др. Руководство по перинатологии. Санкт-Петербург: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
8. Козлова Н.С., Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Гоик В.Г. Антибиотикорезистентность стафилококков, выделенных из крови // Научное обозрение. 2014. № 3. С. 184–190.
9. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Н.Е., Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микробиологии. 2015. Т. 17, № 4. С. 58–62.
10. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гноино-септических инфекций в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микробиологии. 2018. Т. 20, № 1. С. 40–48.
11. Николаева И.В., Анохин В.А. Стафилококковые инфекции в педиатрии // Практическая медицина. 2010. № 1. С. 24–27.
12. Романов А.В., Дехнич А.В., Сухорукова М.В., и др.; исследовательская группа «МАРАФОН». Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Staphylococcus aureus* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» в 2013–2014 гг. // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017. Т. 19, № 1. С. 57–62.
13. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека. Центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2015. 206 с.
14. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Т. 2. Оппортунистические инфекции:

- клинико-эпидемиологические аспекты / под ред. А.С. Лабинской, Е.Г. Волгиной, Е.П. Ковалевой. М.: БИНОМ, 2014. 880 с.
15. Шихвердиев Н.Н., Хубулава Г.Г., Марченко С.П., и др. Выбор антибактериального препарата для местного применения при профилактике стernalной инфекции // Педиатр. 2017. Т. 8, № 2. С. 89–93. DOI: 10.17816/PED8289-93
  16. Яковлев С.В., Проценко Д.Н., Шахова Т.В., и др. Антибиотикорезистентность в стационаре: контролируем ли мы ситуацию? // Антибиотики и химиотерапия. 2010. Т. 55, № 1–2. С. 50–58.
  17. Antonelli A., Giani T., Coppi M., et al. *Staphylococcus aureus* from hospital-acquired pneumonia from an Italian nationwide survey: activity of ceftobiprole and other anti-staphylococcal agents, and molecular epidemiology of methicillin-resistant isolates // J Antimicrob Chemother. 2019. Vol. 74, No. 12. P. 3453–3461. DOI: 10.1093/jac/dkz371
  18. Becker K., Heilmann C., Peters G. Coagulase-negative staphylococci // Clin Microbiol Rev. 2014. Vol. 27, No. 4. P. 870–926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
  19. Blanchard A.C., Fortin E., Laferrière C., et al. Comparative effectiveness of linezolid versus vancomycin as definitive antibiotic therapy for heterogeneously resistant vancomycin-intermediate coagulase-negative staphylococcal central-line-associated bloodstream infections in a neonatal intensive care unit // J Antimicrob Chemother. 2017. Vol. 72, No. 6. P. 1812–1817. DOI: 10.1093/jac/dkx059
  20. Blane B., Raven K., Leek D., et al. Rapid sequencing of MRSA direct from clinical plates in a routine microbiology laboratory // J Antimicrob Chemother. 2019. Vol. 74, No. 8. P. 2153–2156. DOI: 10.1093/jac/dkz170
  21. Butin M., Martins-Simoes P., Pichon B., et al. Emergence and dissemination of a linezolid-resistant *Staphylococcus capitis* clone in Europe // J Antimicrob Chemother. 2017. Vol. 72, No. 4. P. 1014–1020. DOI: 10.1093/jac/dkw516
  22. Conen A., Walti L., Merlo A., et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period // Clin Infect Dis. 2008. Vol. 47, No. 1. P. 73–82. DOI: 10.1086/588298
  23. De Oliveira D., Forde B., Kidd T., et al. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens // Clin Microbiol Rev. 2020. Vol. 33, No. 3. P. 1–49. DOI: 10.1128/CMR.00181-19
  24. Hellmark B., Unemo M., Nilsdotter-Augustinsson A., Soderquist B. Antibiotic susceptibility among *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections with special focus on rifampicin and variability of the rpoB gene // Clin Microbiol Infect. 2009. Vol. 15, No. 3. P. 238–244. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2008.02663
  25. Humphries R., Magnanom P., Burnham C., et al. Evaluation of Surrogate Tests for the Presence of *mecA*-Mediated Methicillin Resistance in *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, and *Staphylococcus warneri* // J Clin Microbiol. 2020. Vol. 59, No. 1. P. e02290–20. DOI: 10.1128/JCM.02290-20
  26. Krediet T., Jones M., Janssen K., et al. Prevalence of molecular types and *mecA* gene carriage of coagulase-negative staphylococci in a neonatal intensive care unit: relation to nosocomial septicemia // J Clin Microbiol. 2001. Vol. 39, No. 9. P. 3376–3378. DOI: 10.1128/JCM.39.9.3376-3378.2001
  27. Lakhundi S., Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology // Clin Microbiol Rev. 2018. Vol. 31, No. 4. P. e00020–18. DOI: 10.1128/CMR.00020-18
  28. Littorin C., Hellmark B., Nilsdotter-Augustinsson A., Soderquist B. In vitro activity of tedizolid and linezolid against *Staphylococcus epidermidis* isolated from prosthetic joint infections // Eur J Clin Microbiol & Infect Dis. 2017. Vol. 36, No. 9. P. 1549–1552. DOI: 10.1007/s10096-017-2966-z
  29. Naccache S., Callan K., Burnham C., et al. Evaluation of oxacillin and cefoxitin disk diffusion and microbroth dilution methods for detecting *mecA*-mediated β-lactam resistance in contemporary *Staphylococcus epidermidis* isolates // J Clin Microbiol. 2019. Vol. 57, No. 12. P. e00961–19. DOI: 10.1128/JCM.00961-19
  30. Raad I. Intravascular-catheter-related infections // Lancet. 1998. Vol. 351, No. 9106. P. 893–898. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10006-X
  31. Sadovskaya I., Vinogradov E., Flahaut S., et al. Extracellular carbohydrate-containing polymers of a model biofilm-producing strain *Staphylococcus epidermidis* // Infect Immun. 2005. Vol. 73, No. 5. P. 3007–3017. DOI: 10.1128/IAI.73.5.3007-3017.2005
  32. Tong S., Davis J., Eichenberger E., et al. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management // Clin Microbiol Rev. 2015. Vol. 28, No. 3. P. 603–661. DOI: 10.1128/CMR.00134-14
  33. Watkins R., Holubar M., David M. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to newer antimicrobial agents // Antimicrob Agents Chemother. 2019. Vol. 63, No. 12. P. e01216–e1219. DOI: 10.1128/AAC.01216-19
  34. Widerstrom M., Wistrom J., Sjostedt A., Monsen T. Coagulase-negative staphylococci: update on the molecular epidemiology and clinical presentation, with a focus on *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus saprophyticus* // Eur J Clin Microbiol & Infect Dis. 2012. Vol. 31, No. 1. P. 7–20. DOI: 10.1007/s10096-011-1270-6

## ◆ Information about the authors

Dmitry P. Gladin – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Department of Microbiology, Virusology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: gladin1975@mail.ru.

Alina R. Khairullina – 6<sup>th</sup> year student of faculty General Medicine. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: alinka\_1614@mail.ru.

Alexander M. Korolyuk – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Microbiology, Virusology & Immunology. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: microb3@mail.ru.

Nadezhda S. Kozlova – MD, Associate Professor, Department of Medical Microbiology. I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: spbkns@gmail.com.

Olga V. Ananyeva – Bacteriologist of the Central Clinical Diagnostic Laboratory. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: olgaaov@gmail.com.

Oleg G. Gorbunov – Head of Bacteriological Laboratory of the Central Clinical Diagnostic Laboratory. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: bak-gpmu@mail.ru.

## ◆ Информация об авторах

Дмитрий Павлович Гладин – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: gladin1975@mail.ru.

Алина Рамилевна Хайруллина – студентка 6-го курса факультета «лечебное дело». ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: alinka\_1614@mail.ru.

Александр Михайлович Королюк – д-р мед. наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: microb3@mail.ru.

Надежда Сергеевна Козлова – канд. мед. наук, доцент кафедры медицинской микробиологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: spbkns@gmail.com.

Ольга Владимировна Ананьева – врач-бактериолог централизованной клинико-диагностической лаборатории. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: olgaaov@gmail.com.

Олег Геннадьевич Горбунов – заведующий бактериологической лабораторией централизованной клинико-диагностической лаборатории. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: bak-gpmu@mail.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12427-33>

## ОЦЕНКА ПРОПОРЦИОНАЛЬНОСТИ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ ХАНТЫ-МАНСИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

© И.А. Шевнин<sup>1</sup>, Н.А. Ильющенко<sup>1</sup>, О.Н. Рагозин<sup>1</sup>, О.В. Рагозина<sup>1</sup>, Н.В. Ермакова<sup>2</sup><sup>1</sup> Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия;<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Для цитирования: Шевнин И.А., Ильющенко Н.А., Рагозин О.Н., Рагозина О.В., Ермакова Н.В. Оценка пропорциональности физического развития детей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 27–33. <https://doi.org/10.17816/PED12427-33>

Поступила: 14.06.2021

Одобрена: 20.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

**Актуальность.** Оценка физического развития детей отдельных регионов Российской Федерации не теряет своей актуальности и требует постоянного обновления, в связи с этим представляется важным изучение его у детей, адаптирующихся к климатогеографическим условиям Севера, а также влияние на него недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**Цель** – изучить половозрастные особенности пропорциональности физического развития у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре.

**Материалы и методы.** Проведен анализ физического развития 528 детей периода второго детства и подросткового возраста, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре. Группу исследования составили 342 ребенка (248 мальчиков и 94 девочек) с диагностически значимым количеством признаков-фенов недифференцированной дисплазии соединительной ткани (от 6 до 18 стигм). В группу сравнения вошли 186 детей (111 мальчиков и 75 девочек), не набравших значимого порога признаков-фенов (от 0 до 5 стигм). Оценку физического развития производили по весо-ростовому индексу Кетле II, грудо-весовым индексам Пинье, Вервека и Бругша, и индексам пропорциональности: кормическому, ширины плеч, ширины таза, формы туловища, индексам длины рук и ног, черепному и лицевому указателям, межорбитально-окружностному индексу.

**Результаты.** Дети без недифференцированной дисплазии соединительной ткани периода второго детства имеют склонность к гипотрофии и характеризуются слабым телосложением со склонностью к узкогрудости. В подростковом возрасте тенденция к слабости телосложения сохраняется, тогда как росто-весовые соотношения отклоняются в сторону нормотрофии. Дети с недифференцированной дисплазией соединительной ткани периода второго детства и подросткового возраста имеют прямоугольную или трапециевидную форму туловища со средней его длиной, а также длинные верхние и нижние конечности относительно длины туловища.

**Заключение.** Воздействие социально-экологических факторов Севера нивелирует различия темпов физического развития у здоровых детей и лиц с расстройствами, обусловленными врожденными нарушениями органогенеза по типу недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дети; физическое развитие; недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

## ESTIMATION OF THE PROPORTIONALITY OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT OF CHILDREN OF THE KHANTY-MANSIYSK AUTONOMOUS DISTRICT – YUGRA WITH NON-DIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISPLASIA

© Igor A. Shevnin<sup>1</sup>, Natalya A. Ilyushchenko<sup>1</sup>, Oleg N. Ragozin<sup>1</sup>, Olga V. Ragozina<sup>1</sup>,  
Natalya V. Ermakova<sup>2</sup><sup>1</sup> Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

For citation: Shevnin IA, Ilyushchenko NA, Ragozin ON, Ragozina OV, Ermakova NV. Estimation of the proportionality of the physical development of children of the Khanty-Mansiysk autonomous district – Yugra with non-differentiated connective tissue dysplasia. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):27-33. <https://doi.org/10.17816/PED12427-33>

Received: 14.06.2021

Revised: 20.07.2021

Accepted: 27.08.2021

**Background.** Assessment of the physical development of children in individual regions of the Russian Federation does not lose its relevance and requires constant updating, in this regard, it is important to study it in children adapting to the climatic and geographical conditions of the North, as well as the effect of undifferentiated connective tissue dysplasia on it.

**Aim.** Aim of the study is to study the gender and age characteristics of the proportionality of physical development in children with undifferentiated connective tissue dysplasia living in the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Yugra.

**Materials and methods.** The analysis of physical development of 528 children of the second childhood and adolescence, living in the Khanty-Mansi Autonomous Okrug – Yugra, was carried out. The study group consisted of 342 children (248 boys and 94 girls) with a diagnostically significant number of undifferentiated connective tissue dysplasia symptoms (from 6 to 18 stigmas). The comparison group included 186 children (111 boys and 75 girls) who did not score a significant threshold of phene signs (from 0 to 5 stigmas). Physical development was assessed according to the Quetelet II weight-height index, chest-weight indices: Pignet, Vervek, and Brugsch, as well as proportionality indices: sternum, shoulder width, pelvic width, torso shape, arm and leg length indices, cranial and facial indices, interorbital-circular index.

**Results.** Children without undifferentiated connective tissue dysplasia during the second childhood have a tendency to malnutrition, and are characterized by a weak physique with a tendency to narrow chest. In adolescence, the tendency towards weakness of the physique persists, while height-weight ratios deviate towards normotrophy. Children with undifferentiated connective tissue dysplasia during the second childhood and adolescence have a rectangular or trapezoidal body with an average length, as well as long upper and lower limbs relative to the length of the body.

**Conclusion.** The impact of the socio-ecological factors of the North neutralizes the differences in the rates of physical development in healthy children and persons with disorders caused by congenital disorders of organogenesis of the undifferentiated connective tissue dysplasia type.

**Keywords:** children; physical development; undifferentiated connective tissue dysplasia.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

В широком биологическом понимании физическое развитие — это рост и формирование организма, включая темпы, стадии и критические периоды его созревания, приверженность генетически обусловленным видовым программам, индивидуальная изменчивость, зрелость и связь с факторами внешней среды [3]. Если физическое развитие детей — это непрерывный процесс морфологического и функционального совершенствования организма, то уровень физического развития — понятие разовое, определенное для каждого возрастного периода, учитывается в сопоставлении с нормативными возрастными и территориальными уровнями, с аналогичными данными в разных экономических и экологических условиях и в разные календарные периоды [2, 3]. Показателями физического развития являются антропометрические данные и темпы их изменения в процессе роста. Простота и доступность методов антропометрического исследования, а также их высокая информативность, придают им значимость как объективного критерия благополучия детского населения, что находит свое место при характеристике региональной эколого-гигиенической ситуации [6, 10].

Формирование представлений об индивидуальной оценке физического развития детей началось с метода индексов. Несмотря на ряд недостатков этого метода [6, 9], большинство индексов продолжают использовать и в настоящее время в качестве дополнительной методики оценки физического развития детей и подростков. Чаще их применяют для характеристики пропорциональности отдельных величин тела в процессе роста, либо для оценки упитанности [2, 3, 7, 11]. Для более полного уч-

та взаимосвязей между признаками и комплексной оценки физического развития желательно использовать комплекс индексов [2, 5, 7].

Оценка физического развития детей отдельных регионов РФ не теряет своей актуальности и требует постоянного обновления, в связи с этим представляется актуальным изучение его у детей, адаптирующихся к сложным климатогеографическим условиям северного региона, а также влияние на него недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).

**Цель исследования** — изучить половозрастные особенности пропорциональности физического развития у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, проживающих в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре (ХМАО — Югра).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 528 детей европеоидной расы (359 мальчиков и 169 девочек), рожденных и проживающих на территории ХМАО — Югры. Согласно схемы возрастной периодизации постнатального онтогенеза человека [4] все участники настоящего исследования относились к двум периодам постнатального онтогенеза — периоду второго детства (264 мальчика и 111 девочек) и подростковому периоду развития (95 мальчиков и 58 девочек). Набор групп исследования производили на базе школ г. Ханты-Мансийска и детского оздоровительного лагеря «Югорская долина».

Индивидуальная карта обследуемого включала наличие или отсутствие 75 признаков-фенов НДСТ [8, 12]. Согласно количеству обнаруженных критериев НДСТ все дети были разделены на

**Возрастной и половой состав групп исследования**  
Age and gender composition of study groups

Таблица 1 / Table 1

Группа / Group		Всего обследовано / Total surveyed		Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years	
		М / В (n = 359)	Д / Г (n = 169)	М / В (n = 264)	Д / Г (n = 111)	М / В (n = 95)	Д / Г (n = 58)
ГИ / RG (n = 342)	абс. / abs.	248	94	182	59	66	35
	%	72,5	27,5	53,2	17,3	19,3	10,2
ГС / CG (n = 186)	абс. / abs.	111	75	82	52	29	23
	%	59,7	40,3	44,1	28,0	15,6	12,4

*Примечание:* ГИ — группа исследования; ГС — группа сравнения; М — мальчики; Д — девочки; n — количество человек.

*Note:* RG — research group; CG — comparison group; B — boys; G — girls; n — number of people.

две группы. Группу исследования (ГИ) составили 342 ребенка (248 мальчиков и 94 девочки) с диагностически значимым количеством признаков-фенов (от 6 до 18 стигм). В группу сравнения (ГС) вошли 186 детей (111 мальчиков и 75 девочек), не набравших значимого порога признаков-фенов (от 0 до 5 стигм). Возрастной и половой состав групп представлен в табл. 1.

У всех проводили антропометрическое обследование по общепринятой методике В.В. Бунака (1941) [1], принятой в НИИ антропологии МГУ в 1981 г. Антропометрическая программа включала измерение 45 параметров, ряд из которых был использован для индексной оценки физического развития. Оценку физического развития производили по весо-ростовому индексу Кетле II, грудо-весовым индексам Пинье, Вервека и Бругша и индексам пропорциональности: кормическому, ширины плеч, ширины таза, формы туловища, индексам длины рук и ног, черепному и лицевому указателям, межорбитальному окружностному индексу [3, 7, 11].

Все стадии исследования соответствовали законодательству Российской Федерации, международным этическим нормам, одобрены этическим комитетом БУ ВО ХМАО — Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (заключение № 73 от 20.05.2014). От законных представителей детей было получено информированное согласие.

Полученные данные обработаны с помощью пакета прикладных таблиц Statistica v. 6-Index и Excel. Перед использованием методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение количественных признаков не отличалось от нормального, использовали методы параметрической статистики. Вычисляли среднюю арифметическую ( $M$ ) и ошибку средней ( $m$ ). Достоверность различий

средних величин определяли по  $t$ -критерию Стьюдента. За уровень статистической значимости был взят  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По параметрам индекса Кетле II в сравниваемых половозрастных группах у детей ГИ и ГС (табл. 2, 3) была установлена гипотрофия у мальчиков периода второго детства ГИ ( $16,74 \pm 0,30 \text{ кг}/\text{м}^2$ ), а также у детей этого же возрастного периода ГС обеих половых групп (у мальчиков —  $17,41 \pm 0,36 \text{ кг}/\text{м}^2$ ; у девочек —  $17,24 \pm 0,48 \text{ кг}/\text{м}^2$ ). Средние значения индекса Кетле II у девочек периода второго детства ГИ, а также мальчиков и девочек подросткового возраста ГИ и ГС соответствовали нормотрофии. Статистически значимых отличий между средними значениями этого показателя в сравниваемых группах не обнаружено (табл. 2).

Средние значения индекса Пинье как в ГИ, так и в ГС превышали 30 усл. ед., то есть обследуемые дети и подростки, проживающие на Севере, принадлежали по этому критерию к гипостеническому (астеническому) типу со слабым телосложением, причем переход от второго детства к подростковому возрасту не менял общей тенденции. У детей г. Иркутска получены аналогичные данные, свидетельствующие о «слабом» и «очень слабом» типе телосложения [6].

По показателям индекса Вервека определяют три типа телосложения: мезоморфный — средний вариант размеров тела; брахиморфный — широкое туловище и короткие конечности; долихоморфный — узкое туловище и длинные конечности [3, 6, 11]. Соответствие длины тела и массы тела по индексу Вервека установило у девочек обеих возрастных групп ГИ умеренную долихоморфию. У мальчиков ГИ значения индекса Вервека в период второго детства соответствовали мезоморфному типу, а в подростковом возрасте находились

Таблица 2 / Table 2

Индексы физического развития детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в группе исследования,  $M \pm m$

Physical development indices of children with undifferentiated connective tissue dysplasia in research group,  $M \pm m$

Показатель / Index	Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years		$p^*$
	М / В (n = 182)	Д / Г (n = 59)	М / В (n = 66)	Д / Г (n = 35)	
Индекс Кетле II, кг/м <sup>2</sup> / Quetelet index II, kg/m <sup>2</sup>	16,74 ± 0,30	18,54 ± 0,95	20,56 ± 0,73	22,94 ± 0,28	—
Индекс Пинье, усл. ед. / Pigneur index, u. e.	37,84 ± 1,19	35,87 ± 6,72	31,98 ± 1,62	32,12 ± 0,33	—
Индекс Вервека, усл. ед. / Verveck index, u. e.	1,06 ± 0,01	1,26 ± 0,07	0,85 ± 0,02	1,26 ± 0,05	—
Индекс Бругша, % / Brugsch index, %	49,26 ± 0,59	48,18 ± 3,44	49,34 ± 0,79	45,22 ± 0,31	$p_{1-4, 2-4, 3-4}$
Индекс кормический, % / Torso length index, %	52,58 ± 0,27	51,93 ± 0,44	49,69 ± 0,26	52,20 ± 0,66	—
Индекс ширины плеч, % / Shoulder width index, %	21,25 ± 0,89	19,76 ± 0,27	21,39 ± 0,31	18,16 ± 0,14	—
Индекс ширины таза, % / Pelvis width index, %	10,61 ± 1,01	14,82 ± 0,35	15,21 ± 0,26	15,28 ± 0,54	$p_{1-2, 1-3, 1-4}$
Индекс формы туловища, % / Torso shape index, %	50,61 ± 5,01	75,00 ± 1,60	75,25 ± 0,89	80,02 ± 0,79	$p_{1-2, 1-3, 1-4}$
Черепной индекс, % / Cephalic index, %	77,79 ± 0,54	79,29 ± 0,63	77,65 ± 0,64	80,66 ± 0,78	—
Индекс длины рук, % / Arm length index, %	49,49 ± 0,20	52,65 ± 0,13	51,76 ± 0,30	54,32 ± 0,96	$p_{1-2, 1-3, 1-4, 2-4}$
Индекс длины ног, % / Leg length index, %	56,64 ± 0,53	57,41 ± 0,48	58,86 ± 0,27	59,46 ± 0,25	—
Лицевой индекс, % / Facial index, %	85,81 ± 0,91	84,47 ± 3,44	89,24 ± 1,21	90,87 ± 0,98	—
Межорбитальный индекс, % / Interorbital index, %	6,68 ± 0,18	6,57 ± 0,20	6,61 ± 0,16	6,36 ± 1,16	—

\*  $p < 0,05$  при попарном сравнении групп. Примечание. М — мальчики; Д — девочки; n — количество человек.

\*  $p < 0,05$  when pairwise comparison of groups. Note. B — boys; G — girls; n — number of people.

на границе мезоморфии и умеренной брахиморфии. В ГС в обеих возрастных группах у мальчиков и девочек средние значения индекса укладывались в диапазон от 0,85 до 1,25 усл. ед., что свидетельствовало о мезоморфном типе строения тела.

Индекс Бругша выявил астенический тип телосложения как в ГИ, так и в ГС, что свидетельствует об узкогрудости детей северного региона и соответствует данным индекса Пинье, характеризующего их тип телосложения как слабый. Самая низкая величина индекса Бругша, и значимо ( $p < 0,041$ ) отличающаяся от остальных, была установлена у девочек подросткового возраста ГИ.

Средние значения кормического индекса у мальчиков подросткового возраста ГИ указывали на брахиокормию (короткий корпус) и составляли  $49,69 \pm 0,26\%$ . У мальчиков второго детства и де-

вочек обеих возрастных ГИ величина индекса укладывалась в интервал от 51,0 до 52,9 %, что свидетельствовало о метриокормии (среднем корпусе). В ГС у мальчиков и девочек периода второго детства величина индекса составляла  $53,03 \pm 0,1\%$  и  $52,49 \pm 0,26\%$  соответственно, что говорит о тенденции к макрокормии (длинному корпусу), и была значимо выше величины индекса у мальчиков ( $50,66 \pm 0,32\%$ ;  $p < 0,049$ ) и девочек подросткового возраста ( $47,93 \pm 2,81\%$ ;  $p < 0,032$ ) ГС.

Индекс ширины плеч колебался в сравниваемых подгруппах детей ГИ и ГС от 18 до 21 % без значимых половозрастных различий и подтверждал долихоморфность. Возрастные изменения средних величин индекса таза в большинстве своем были незначимы, за исключением его показателей у мальчиков периода второго детства ГИ, у которых значения этого параметра указывали на

Индексы физического развития детей в группе сравнения,  $M \pm m$   
 Physical development indices of children of the comparison group,  $M \pm m$

Таблица 3 / Table 3

Показатель / Index	Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years		$p^*$
	М / В (n = 82)	Д / Г (n = 52)	М / В (n = 29)	Д / Г (n = 23)	
Индекс Кетле II, кг/м <sup>2</sup> / Quetelet index II, kg/m <sup>2</sup>	17,41 ± 0,36	17,24 ± 0,48	19,73 ± 0,82	20,12 ± 1,05	—
Индекс Пинье, усл. ед. / Pigneur index, u. e.	36,60 ± 1,20	37,95 ± 1,74	30,58 ± 3,57	35,15 ± 2,12	—
Индекс Вервека, усл. ед. / Verveck index, u. e.	1,06 ± 0,02	1,05 ± 0,02	0,88 ± 0,04	0,90 ± 0,03	—
Индекс Бругша, % / Brugsch index, %	48,86 ± 0,43	48,06 ± 0,60	49,02 ± 0,95	48,90 ± 1,03	—
Индекс кормический, % / Torso length index, %	53,03 ± 0,17	52,49 ± 0,26	50,66 ± 0,32	47,93 ± 2,81	$p_{5-8, 6-8}$
Индекс ширины плеч, % / Shoulder width index, %	20,49 ± 0,17	21,36 ± 0,46	20,88 ± 0,52	21,32 ± 0,34	—
Индекс ширины таза, % / Pelvis width index, %	14,53 ± 0,36	15,82 ± 0,33	14,97 ± 0,32	16,95 ± 0,37	—
Индекс формы туловища, % / Torso shape index, %	71,08 ± 1,76	74,28 ± 0,82	71,89 ± 0,97	74,52 ± 0,88	—
Черепной индекс, % / Cephalic index, %	79,38 ± 0,59	79,30 ± 0,56	79,73 ± 1,59	78,11 ± 0,88	—
Индекс длины рук, % / Arm length index, %	43,53 ± 0,14	44,02 ± 0,23	44,48 ± 0,32	44,35 ± 0,19	—
Индекс длины ног, % / Leg length index, %	50,59 ± 0,24	52,93 ± 0,40	51,59 ± 0,57	52,42 ± 0,16	—
Лицевой индекс, % / Facial index, %	86,58 ± 0,79	90,82 ± 1,12	82,52 ± 1,61	92,71 ± 0,78	—
Межорбитальный индекс, % / Interorbital index, %	4,86 ± 0,13	4,76 ± 0,17	5,38 ± 0,21	5,31 ± 0,13	$p_{5-7, 5-8, 6-7, 6-8}$

\*  $p < 0,05$  при попарном сравнении групп. Примечание. М — мальчики; Д — девочки; n — количество человек.

\*  $p < 0,05$  when pairwise comparison of groups. Note. B — boys; G — girls; n — number of people.

стенопиэлию ( $10,61 \pm 1,01\%$ ;  $p < 0,028$ ), а также девочек-подростков ГС, у которых средние значения индекса свидетельствовали о метропиэлии ( $16,95 \pm 0,37\%$ ) с высокой тенденцией к значимости ( $p < 0,058$ ).

Величины индекса формы туловища имели значимые половозрастные отличия в ГИ (табл. 2, 3). Средние значения индекса у мальчиков периода второго детства расценивали как формирование у них трапециевидной формы туловища ( $50,61 \pm 5,01\%$ ;  $p < 0,043$ ). У девочек ГИ во все рассматриваемые возрастные периоды и у мальчиков подросткового возраста туловище характеризовалось как длинное и прямоугольное. В ГС интервал колебаний величин индекса формы туловища во всех сравниваемых половозрастных группах свидетельствовал о формировании у них корпуса средней формы.

При анализе величин индекса длины рук у детей с НДСТ подтверждена долихоморфность со значимыми межполовыми различиями в обеих возрастных группах ( $p < 0,05$ ). По индексу длины ног в ГИ также наблюдалась долихоморфность, но без значимых половозрастных различий. В ГС диапазон колебаний величины индекса длины рук свидетельствовал о брахиморфности, а колебания индекса длины ног — о мезоморфности, без значимых половозрастных отличий.

Величины лицевого индекса в сравниваемых группах говорили об эурипрозопии (коротком и широком типе лица) при тенденции у девочек-подростков к лептопропозопии (узкому и длинному типу лица) как в ГИ, так и в ГС. Для подтверждения или исключения гипертелоризма рассчитывался межорбитально-окружностный индекс. У детей ГИ его величина находилась на

верхней границе нормы ( $N = 3,8\text{--}6,8\%$ ), в ГС — гораздо ниже, а в подгруппе детей периода второго детства и значимо ( $p < 0,031$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индексная оценка пропорциональности физического развития показала, что дети северного региона периода второго детства имеют склонность к гипотрофии и характеризуются слабым телосложением со склонностью к узкогрудости. В подростковом возрасте тенденция к слабости телосложения сохраняется, тогда как росто-весовые соотношения отклоняются в сторону нормотрофии. Дети с недифференцированной дисплазией соединительной ткани периода второго детства и подросткового возраста имеют прямоугольную или трапециевидную форму туловища со средней его длиной, а также длинные верхние и нижние конечности относительно длины туловища.

Воздействие социально-экологических факторов Севера нивелирует различия темпов физического развития у здоровых детей и лиц с расстройствами, обусловленными врожденными нарушениями органогенеза по типу НДСТ. Индивидуальные значения индексов телосложения, наблюдаемые у лиц с НДСТ, планируется включить в математическую модель для выявления предикторов нарушений физического развития у данной категории детей разных половозрастных групп.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропология: краткий курс / под ред. проф. В.В. Бунака. М.: Гос. уч.-пед. изд-во Наркомпроса РСФСР, 1941. 376 с.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: НЦЗД РАМН, 2008. 216 с.
3. Богомолов Е.С., Леонов А.В., Кузьмичева Ю.Г., и др. Оценка физического развития детей и подростков: учебное пособие. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. 260 с.
4. Ермоленко Е.К. Возрастная морфология. Ростов-на-Дону: Феникс, 2005. 464 с.
5. Калюжный Е.А., Маслова В.Ю., Титова М., Маслова М. Реализация метода индексов для оценки физического развития студентов // Современные научные исследования и инновации. 2014. № 6–3. С. 19.
6. Кирилова И.А. Оценка уровня физического развития детей дошкольного возраста г. Иркутска с использованием индексов // Бюллетень ВСНЦ со РАМН. 2014. № 6. С. 20–22.
7. Гигиена детей и подростков. Сборник нормативно-методических документов / под ред. В.Р. Кучмы. М.: НЦЗД РАМН, 2013. 379 с.
8. Онуфрийчук Ю.О., Рагозин О.Н. Дисплазия соединительной ткани и сердечно-сосудистая патология улиц, подвергающихся воздействию субэкстремальных факторов Севера. Ханты-Мансийск: Печатное дело. 2010. 133 с.
9. Прахин Е.И., Грицинская В.Л. Характеристика методов оценки физического развития детей // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2002. Т. 83, № 2. С. 60–62.
10. Савватеева В.Г., Кузьмина Л.А., Шаров С.В., и др. Физическое развитие детей раннего возраста г. Иркутска // Сибирский медицинский журнал. 2003. Т. 40, № 5. С. 71–77.
11. Файзулина Р.А., Самороднова Е.А., Закирова А.М., Сулейманова З.Я. Физическое развитие ребенка. Казань: КГМУ, 2011. 65 с.
12. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitrale valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum // JAMA. 1989. Т. 262, No. 4. P. 523–528.

## REFERENCES

1. Bunak VV, editor. Antropologija: kratkij kurs. Moscow: Gos. uch. ped. izd-vo Narkomprosa RSFSR; 1941. 376 p. (In Russ.)
2. Baranov AA, Kuchma VR, Skobrina NA. Fizicheskoe razvitiye detej i podrostkov na rubezhe tysjacheletij Moscow: NCZD RAMN; 2008. 216 p. (In Russ.)
3. Bogomolov ES, Leonov AV, Kezmichev YuG, et al. Ocenka fizicheskogo razvitiya detej i podrostkov: uchebnoe posobie. Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2006. 260 p. (In Russ.)
4. Ermolenko EK. Vozrastnaja morfologija. Rostov-na-Donu: Feniks; 2005. 464 p. (In Russ.)
5. Kaljuzhnyj EA, Maslova VY, Titova M, Maslova M. Implementation of the method index for measuring physical development of students. Modern scientific researches and innovations. 2014;(6–3):19. (In Russ.)
6. Kirilova IA. Physical development index method assessment of Irkutsk preschool age children. Bjulleten' VSNC so RAMN. 2014;6:20–22. (In Russ.)

7. Kuchma VR, editor. *Gigiena detej i podrostkov. Sbornik normativno-metodicheskikh dokumentov.* Moscow: NCZD RAMN; 2013. 379 p. (In Russ.)
8. Onufrijchuk JuO, Ragozin ON. *Displazija soedinitel'noj tkani i serdechno-sosudistaja patologija u lic, podvergajushhihsja vozdejstviju subjekstremal'nyh faktorov Severa.* Hanty-Mansijsk: Pechatnoe delo, 2010. 133 p. (In Russ.)
9. Prahin EI, Gricinskaja VL. Estimation of Child's Physical Development Characteristic of Methods. *Pediatria. Journal named after GN. Speransky.* 2002;83(2):60–62. (In Russ.)
10. Savvateeva VG, Kuz'mina LA, Sharov SV, et al. *Fizicheskoe razvitiye detej rannego vozrasta g. Irkutska. Siberian medical journal. (Irkutsk).* 2003;40(5):71–77. (In Russ.)
11. Fajzullina RA, Samorodnova EA, Zakirova AM, Sulejmanova ZYa. *Fizicheskoe razvitiye rebenka.* Kazan': KGMU; 2011. 65 p. (In Russ.)
12. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA.* 1989;262(4): 523–528.

#### ◆ Информация об авторах

**Игорь Андреевич Шевнин** – ассистент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии. БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия. E-mail: ia.shevnnin@hmgma.ru.

**Наталья Александровна Ильющенко** – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии. БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия. E-mail: na.iluchenko@hmgma.ru.

**Олег Николаевич Рагозин** – д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии. БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия. E-mail: oragozin@mail.ru.

**Ольга Васильевна Рагозина** – канд. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека с курсом оперативной хирургии и топографической анатомии. БУВО Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия. E-mail: ov.ragozina@hmgma.ru.

**Наталья Викторовна Ермакова** – д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии, медицинский институт. ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия. E-mail: ermakova\_nv@rudn.ru.

#### ◆ Information about the authors

**Igor A. Shevnnin** – Assistant Professor, Department of Human Anatomy with a course in Operative Surgery and Topographic Anatomy. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: ia.shevnnin@hmgma.ru.

**Natalya A. Il'yushchenko** – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy with a course in Operative Surgery and Topographic Anatomy. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: na.iluchenko@hmgma.ru.

**Oleg N. Ragozin** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: oragozin@mail.ru.

**Olga V. Ragozina** – MD, Cand. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Human Anatomy with a course in Operative Surgery and Topographic Anatomy. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: ov.ragozina@hmgma.ru.

**Natalya V. Ermakova** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Normal Physiology, Medical Institute. Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia. E-mail: ermakova\_nv@rudn.ru.

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12435-43>

## СИСТЕМА ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ СУБЛИНГВАЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АЛЛЕРГЕНАМИ КЛЕЩЕЙ ДОМАШНЕЙ ПЫЛИ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

© Д.С. Коростовцев<sup>1</sup>, О.В. Трусова<sup>2</sup>, А.В. Камаев<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Коростовцев Д.С., Трусова О.В., Камаев А.В. Система оценки эффективности сублингвальной иммунотерапии аллергенами клещей домашней пыли у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 35–43. <https://doi.org/10.17816/PED12435-43>

Поступила: 07.06.2021

Одобрена: 14.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

**Актуальность.** Для практического здравоохранения не разработаны инструменты оценки эффективности аллерген-специфической иммунотерапии.

**Цель.** Апробация системы оценки эффективности сублингвальной иммунотерапии с аллергенами клещей домашней пыли у пациентов с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

**Материалы и методы.** Проанализировано 28 случаев сублингвальной иммунотерапии пациентов в возрасте от 5 до 13 лет (медиана 8,6 [6,7; 11,6] лет) с контролем в парах-копиях, подобранных по возрасту, полу, тяжести течения бронхиальной астмы. Таким образом, в исследование включено 56 пациентов. Пациенты группы пар-копий не получали сублингвальной иммунотерапии. За 1 год до начала лечения и за первый год лечения оценивали комплекс клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, потребность в базисной и экстренной терапии. Подсчитывали суммарный балл симптомов, суммарный балл препаратов и общий индекс симптомов и препаратов.

**Результаты.** За 1 год терапии у пациентов отмечена динамика суммарного балла симптомов и медикаментов: с  $23,32 \pm 1,21$  до  $16,21 \pm 1,77$  балла в основной группе и с  $23,99 \pm 1,2$  до  $20,92 \pm 2,09$  балла в контрольной группе (различия групп значимы при  $p = 0,028$ ). Наибольшее различие выявлено между группами по домену препаратов.

**Заключение.** Разработанная система оценки симптомов заболевания и потребности в медикаментах позволяет показать разницу между группами пациентов в пользу группы, получающей сублингвальную иммунотерапию. За 1 год сублингвальной иммунотерапии между группами выявлена разница в динамике общего индекса и домена медикаментов. Предложенная система оценки рекомендована для дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** аллерген-специфическая иммунотерапия; бронхиальная астма; дети; оценка эффективности.

## METHOD FOR ASSESSING THE SUBLINGUAL IMMUNOTHERAPY WITH HOUSE DUST MITE ALLERGENS EFFECTIVENESS IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AND ALLERGIC RHINITIS

© Dmitrii S. Korostovtsev<sup>1</sup>, Olga V. Trusova<sup>2</sup>, Andrey V. Kamaev<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Korostovtsev DS, Trusova OV, Kamaev AV. Method for assessing the sublingual immunotherapy with house dust mite allergens effectiveness in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):35-43. <https://doi.org/10.17816/PED12435-43>

Received: 07.06.2021

Revised: 14.07.2021

Accepted: 27.08.2021

**Background.** For practical health care, tools for assessing the effect of allergen-specific immunotherapy have not been developed.

**Aim.** Approbation of the system for evaluating the effectiveness of sublingual immunotherapy with house dust mite allergens in patients with bronchial asthma with allergic rhinitis.

**Materials and methods.** 28 cases of sublingual immunotherapy treatment in patients aged 5 to 13 years, (8,6 [6,7; 11,6]) with control in pairs-copies matched by age, sex, and asthma severity were analyzed. Thus, the study included 56 patients. Patients in the control group did not receive sublingual immunotherapy. For 1 year before the start of treatment, and for the first year of treatment, the complex of clinical signs of bronchial asthma and allergic rhinitis, the need for basic and emergency therapy was assessed. The scores were calculated for symptoms, for drugs, and a total Score of symptoms and drugs.

**Results.** During 1 year of therapy, patients showed dynamics of the total Score from  $23,32 \pm 1,21$  points to  $16,21 \pm 1,77$  in the main group, and from  $23,99 \pm 1,2$  points to  $20,92 \pm 2,09$  in control group ( $p = 0,028$ ). The greatest difference was found within medication domain.

**Conclusion.** The developed system for assessing the symptoms and the need for medications makes it possible to show the difference between groups of patients, in favor of the sublingual immunotherapy group. For 1 year of sublingual immunotherapy therapy, a difference in the total Score dynamics and the domain of drugs was revealed between the groups. The proposed assessment system is recommended for further investigation.

**Keywords:** allergen-specific immunotherapy; bronchial asthma; children; assessment of effectiveness.

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Для респираторных аллергических заболеваний — бронхиальной астмы (БА) и аллергического ринита (АР) — характерно вариабельное течение. Нередко с годами наблюдается прогрессирование заболевания: нарастают частота и тяжесть обострений, потребность в фармакопрепаратах, необходимых для поддержания контроля заболевания [5, 7, 9]. В связи невозможностью устраниить контакт с аллергенами, пациенты применяют многочисленные курсы фармакотерапии, но даже в этом случае у известной части пациентов сохраняются выраженные симптомы и обострения [5]. Сублингвальная иммунотерапия (СЛИТ) показана как в случаях недостаточной эффективности фармакотерапии, так и при более легком проявлении заболевания. Важной целью СЛИТ является изменение естественного течения заболевания: уменьшение частоты обострений, в том числе у пациентов, снижающих объем фармакотерапии [5]. Для достижения стойкого эффекта требуется проводить СЛИТ на протяжении 3–5 лет [13].

Одна из нерешенных проблем — это методика оценки эффективности проводимого лечения.

Для оценки эффекта СЛИТ изучают лабораторные маркеры: иммуноглобулины [общий IgE, аллерген-специфический IgE, IgG (субкласс G<sub>4</sub>)] в сыворотке крови; инактивирующую активность сыворотки для IgE; активацию базофилов; цитокины, преимущественно интерлейкин-10; количество и функции регуляторных Т- и В-лимфоцитов. Оценивают также динамику тканевой чувствительности (*in vivo*) к аллергену: кожные пробы с аллергеном, провокационные тесты. Ни один из потенциальных биомаркеров пока что не может быть рекомендован для повседневной клинической практики [14].

Оценка динамики БА на основании критерия контроля не эффективна, потому что к началу СЛИТ допускают только пациентов, у которых достигнуто контролируемое течение БА. Динамическая оценка параметров функции внешнего дыхания может быть не показательной, так как СЛИТ можно начать лишь при отсутствии нару-

шений (объем форсированного выдоха за первую секунду — ОФВ<sub>1</sub> — не менее 80 % нормы у детей [5]). С годами объем форсированного выдоха за первую секунду нарастает сообразно росту тела и размера легких у детей, получающих СЛИТ, и у детей, не получающих ее. В исследованиях по СЛИТ не показано выраженное влияние на контроль астмы, функцию легких и на степень неспецифической бронхиальной гиперчувствительности [8].

В клинических исследованиях по СЛИТ при АР рассчитывают валидированные индексы, учитывающие выраженность симптомов заболевания, вызванных аллергеном, с которым проводится лечение, и необходимый объем фармакотерапии [10, 12]. Федеральными клиническими рекомендациями по лечению АР [1] рекомендована к применению международная шкала оценки назальных симптомов с учетом потребности в медикаментах [12]. Ежедневно оценивают выраженность симптомов АР (заложенность носа, чихание, зуд, ринорея) в баллах от 0 до 3 и высчитывают сумму баллов за симптомы. К баллу за симптомы прибавляют балл за медикаменты [1 — за использование препаратов первой линии терапии: гистаминоблокаторов, 2 — за использование топических глюкокортикоидов (ГКС), 3 — за потребность в системном ГКС]. Рассчитывают интегральный показатель за период. Значение индекса коррелирует с тяжестью заболевания, с качеством жизни, с частотой обращения за медицинской помощью. Индексы симптомов и медикаментов позволяют объективно оценить течение заболевания у пациента, получить количественные показатели, пригодные для статистической обработки. Учитывается ситуация, в которой пациент не испытывает выраженных обострений только благодаря приему фармакопрепаратов. С другой стороны, длительный сбор информации и необходимость последующей обработки данных снижают вероятность внедрения таких индексов в практическую работу амбулаторных врачей.

В отношении БА отсутствует консенсус, какие именно показатели следует оценивать. Предлага-

ется для формирования оценочных шкал использовать: симптомы дневные, ночные, количество дней без симптомов, различные типы и комбинации медикаментов, интегральные оценки течения заболевания по визуальной аналоговой шкале, время до первого обострения, показатели спирометрии, оксид азота выдыхаемого воздуха, эозинофилы мокроты, гипервосприимчивость бронхов к метахолину и др.

Поиск валидных параметров для оценки результата лечения — насущная задача в области СЛИТ при лечении БА [5]. Разнородность оценочных систем приводит к трудностям в сравнении результатов разных исследований. В результате этого роль СЛИТ при БА до сих пор остается недостаточно обоснованной в мировом масштабе [8].

В вышедших в 2019 г. рекомендациях Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии (EAACI) по иммунотерапии при астме клещевой этиологии [4] приведен «Перечень положительных изменений при проведении иммунотерапии с клещами домашней пыли (КДП)». К значимым признакам отнесли обострения, контроль астмы, возможность снижения стероидной терапии на фоне лечения; к малозначимым признакам — показатели функции внешнего дыхания и бронхиальной гипервосприимчивости (к метахолину или гистамину).

Преимуществом данного перечня является возможность оценки течения БА за длительный отчетный период (например, 1 год). В приведенной системе оценки не определен количественный вес каждого признака; не указано, как делать заключение о наличии или отсутствии эффекта иммунотерапии.

У детей дошкольного и младшего школьного возраста с АР, получавших иммунотерапию различными аллергенами, обнаружено снижение частоты острых респираторных инфекций. У детей, получавших СЛИТ, снижалась также вероятность использования антибиотикотерапии по поводу острых респираторных инфекций [6, 11]. Таким образом, имеется потребность в разработке системы оценки эффективности СЛИТ, пригодной для использования практикующими врачами. Система должна включать значимые для оценки эффекта СЛИТ симптомы и особенности течения аллергического заболевания; охватывать значительные периоды времени на фоне проводимого лечения.

**Цель исследования** — разработка и апробация системы оценки эффективности СЛИТ с аллергенами КДП у детей с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование.

Критерии включения:

1. Мальчики и девочки в возрасте от 5 до 15 лет.
2. БА, вызванная сенсибилизацией к КДП, выявленная не менее чем за 6 мес. до обследования, в сочетании с АР. Устанавливали диагноз БА и АР и определяли степень тяжести согласно клиническим рекомендациям [1, 2].
3. Сенсибилизация к КДП, доказанная методами аллергологического обследования и признанная значимой в генезе заболевания.

Критерии исключения:

1. Тяжелое и неконтролируемое течение БА.
2. Пыльцевая аллергия с манифестными сезонными обострениями.

Дети основной группы получали СЛИТ с применением стандартизованных сублингвальных капель с экстрактами *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* по методике, рекомендованной производителем. Поддерживающую дозу определяли индивидуально, максимально — 240 ИР/сут, ежедневно (ИР — индексы реактивности, единица стандартизации препарата).

Для каждого пациента основной группы подбирали пару-копию по совпадению пола, возраста ( $\pm 6$  мес.), степени тяжести БА. В группу пар-копий включали пациентов с сенсибилизацией к КДП, которые не планировали лечение методом СЛИТ.

График наблюдения включал визиты с частотой 1 раз в 3 мес., на протяжении 1 года до начала СЛИТ и 1 года лечения. На каждом визите по исследованию (1 раз в 3 мес.) проводили сбор жалоб, анамнеза, осмотр и клиническую оценку контроля заболевания и достаточности терапии.

Собирали сведения о проводимой терапии БА и АР. В завершение каждого года наблюдения проводили этапную оценку течения БА и АР у пациента и составляли эпикриз (табл. 1) [3]. Эпикриз состоял из блока симптомов БА и АР и блока препаратов, применявшимся за год.

Каждому признаку присваивали вес в баллах. Рассчитывали: 1) суммарный балл симптомов БА, АР; 2) суммарный балл за применение препаратов базисной и экстренной терапии; 3) общий индекс симптомов и препаратов за каждый год наблюдения. Минимальный суммарный индекс симптомов и препаратов составляет 0 баллов (соответствует полной ремиссии БА и АР в течение года и отсутствию потребности в фармакотерапии).

Полученные результаты обрабатывали с использованием пакета Statistica for Windows 10.0 (StatSoft Inc., США). Данные с нормальным распределением

Таблица 1 / Table 1

Этапный эпикриз курса сублингвальной иммунотерапии с балльной оценкой выраженности симптомов и потребности в фармакопрепаратах

A staged epicrisis of a course of sublingual immunotherapy with a score assessment of the severity of symptoms and the need for pharmacopreparations

Признак / Sign	До / Before	1 год / 1 year	2 года / 2 years
Блок симптомов / Symptoms			
Реакция на уборку, укладывание в постель и т. д. (контакт с пылью) в виде чихания, зуда в носу, заложенности носа (симптомы АР). Есть = 2 балла, нет = 0 баллов / Sneezing, nasal itch, nasal congestion when cleaning the room or going to bed. Present = 2 points, none = 0 points			
Прямая реакция на пыль (уборка, укладывание в постель и т. д.) в виде кашля, свистящего дыхания, одышки (симптомы БА). Есть = 2 балла, нет = 0 баллов / Cough, wheezing, dyspnea when cleaning the room or going to bed. Present = 2 points, none = 0 points			
Обострения БА, месяцев в год. 1 месяц = 2 балла / Asthma exacerbations, months per year. 1 month = 2 points			
Обострения АР, месяцев в год. 1 месяц = 1 балл / Rhinitis exacerbations, months per year. 1 month = 1 point			
Пропуски детского учреждения / нетрудоспособность, вызванные обострениями АР или БА. 1 неделя = 1 балл / Absenteeism due to allergic disease exacerbation. 1 week = 1 point			
Госпитализации, с обострениями, осложнениями АР или БА. 1 неделя = 2 балла / Inpatient hospitalization due to allergic disease exacerbation. 1 week = 2 points			
Инфекции верхних или нижних дыхательных путей (синуситы, отиты, аденоидит, пневмонии, бронхиты). 1 неделя = 1 балл / Upper or lower respiratory tract infections (sinusitis, otitis, adenoiditis, pneumonia, bronchitis). 1 week = 1 point			
Обструктивный бронхит у пациента с АР. 1 неделя = 2 балла / Wheezing in a child with allergic rhinitis. 1 week = 2 points			
Фоновые симптомы: неполный контроль БА, заложенность носа и т. д., иногда не требующие терапии. 1 месяц = 0,5 балла / Mild persistent symptoms: incomplete asthma control, nasal congestion, etc., sometimes not requiring therapy. 1 month = 0.5 points			
Экстренные посещения оториноларинголога (с манипуляциями). Каждое = 4 балла / Unscheduled visit to Ear and Nose department. Each = 4 points			
Итого: баллы за симптомы / In total, points for Symptoms			
Блок препаратов / Medications			
иГКС, низкая доза. 1 месяц = 0,5 балла / ICS low dose. 1 month = 0.5 points			
иГКС, средняя доза. 1 месяц = 1 балл / ICS medium dose. 1 month = 1 point			
иГКС, низкая доза + ДДБА. 1 месяц = 1 балл / ICS low dose + LABA. 1 month = 1 point			
иГКС, средняя доза + ДДБА. 1 месяц = 1,5 балла / ICS medium dose + LABA. 1 month = 1.5 points			
Монтелукаст. 1 месяц = 1 балл / Montelukast. 1 month = 1 point			
ИнTRANАЗАЛЬНЫЕ ГКС. 1 месяц = 1 балл / Intranasal CS. 1 month = 1 point			
Антигистаминные препараты. 1 месяц = 0,5 балла / Antihistamines. 1 month = 0.5 points			
Деконгестанты. 1 месяц = 2 балла / Decongestants. 1 month = 2 points			
Антибиотики при инфекциях дыхательных путей. 1 курс = 4 балла / Antibiotic for respiratory infection. 1 course = 4 points			
Системные ГКС (по показанию АР, либо БА). 1 день = 1 балл / Systemic CS (for allergic rhinitis or bronchial asthma treatment). 1 day = 1 point			
Итого: баллы за препараты / In total, points for Medications			
Сумма: баллы за симптомы + баллы за препараты / Total Score for symptoms and medications			

Примечание. АР — аллергический ринит; БА — бронхиальная астма; ГКС — глюокортикоиды; иГКС — ингаляционные глюокортикоиды; ДДБА — длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты.

Note. CS — corticosteroids; ICS — inhaled corticosteroids; LABA — long acting beta-agonists.

представлены в виде среднего ( $M$ ) и его среднеквадратичного отклонения ( $\pm\sigma$ ); остальные — в виде медианы ( $Me$ ) с указанием первого и третьего квартилей [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ]. Для оценки различий количественных показателей выборок, учитывая вероятность отклонений от нормальности распределения, использовали непараметрический критерий Манна — Уитни ( $U$ -критерий). При сравнении долей пациентов в разных группах использовали критерий хи-квадрат. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проведено в период 2015–2019 г. В соответствии с критериями включения и исключения в основную группу и группу пар-копий вошли по 30 пациентов. За время наблюдения были исключены из исследования: 2 пациента основной группы (причины: некомплиентность лечения — 1, переезд семьи — 1). В случае исключения пациента из исследования его пару-копию также исключали из анализа. Таким образом, в статистический анализ принято 56 пациентов: 28 пациентов основной группы, которые прошли предварительный год наблюдения и лечение СЛИТ на протяжении 1 года, и 28 пар-копий.

28 пациентов основной группы включали 18 мальчиков (64,3 %), 10 девочек (35,7 %), в воз-

расте на момент включения от 5 лет 7 мес. до 13 лет 2 мес., медиана ( $Me$ ) и крайние квартили [ $Q_{25}$ ;  $Q_{75}$ ] — 8,6 [6,7; 11,6] года.

У всех детей был установлен диагноз БА, в том числе средней степени тяжести (19 детей, 67,9 %) и легкой степени тяжести (9 детей, 32,1 %).

У всех детей БА протекала в сочетании с персистирующим АР, в том числе средней степени тяжести / тяжелого течения (17 детей, 60,7 %) и легкой степени тяжести (11 детей, 39,3 %).

Демографические характеристики включенных пациентов представлены в табл. 2.

Базисная терапия у детей с БА проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [2]. Сведения о видах базисной терапии БА в течение первого года наблюдения (до начала СЛИТ у детей основной группы) представлены в табл. 3.

Таким образом, за первый год наблюдения (до начала лечения) группы пациентов не различались значимо по объему проводимой терапии БА.

За последующий год (в группе СЛИТ — 1 год лечения; в группе пар-копий — наблюдение) у каждого пациента определили личное изменение суммарного балла симптомов и суммарного балла препаратов, а также общего индекса в процентах от исходного. Данные об исходном уровне симптомов и потребности в медикаментах, о динамике показателей представлены в табл. 4 и 5.

Таблица 2 / Table 2

Демографические характеристики пациентов основной группы и группы пар-копий, включенных в исследование

Demography of enrolled patients in the main group and pair-copy control group

Группа / Group	Основная группа / Main group	Пары-копии / Pairs-copies	<i>p</i>
Количество пациентов, чел. / Number of patients	28	28	НП / NA
Возраст, годы, $Me$ [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ] / Age, years, $Me$ [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ]	8,4 [6,3; 11,9]	8,6 [6,9; 11,3]	0,69
Доля мальчиков, <i>n</i> (%) / Boys, <i>n</i> (%)	18 (64,3)	18 (64,3)	НП / NA
Давность постановки диагноза бронхиальной астмы, годы, $Me$ [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ] / Years from asthma diagnosis, $Me$ [ $Q_{25}$ ; $Q_{75}$ ]	1,9 [1,2; 2,3]	2,4 [1,5; 5,1]	0,062
Сопутствующий аллергический ринит, <i>n</i> (%) / Concomitant allergic rhinitis, <i>n</i> (%)	28 (100)	28 (100)	НП / NA

Примечание. НП — не применимо.

Note. NA — not applicable

Таблица 3 / Table 3

Базисная терапия бронхиальной астмы у пациентов основной группы и группы пар-копий за первый год наблюдения

Maintenance therapy of asthma in patients of the main group and pair-copy control group in the first year of observation

Виды базисной терапии / Maintenance asthma therapy	Основная группа / Main group		Группа пар-копий / Pairs-copies group	
	n	%	n	%
<b>Бронхиальная астма легкой степени тяжести, n = 9 / Mild asthma, n = 9</b>				
Не было / None	5	55,6	4	44,4
Монтелукаст натрия / Montelukast	2	22,2	2	22,2
иГКС, низкие дозы / ICS, low doses	2	22,2	3	33,3
иГКС, средние дозы / ICS, medium doses	0	0	0	0
иГКС, низкие дозы + ДДБА / ICS, low doses + LABA	0	0	0	0
Всего / In total	9	100	9	100
<b>Бронхиальная астма средней степени тяжести, n = 19 / Moderate asthma, n = 19</b>				
Не было / None	1	5,3	0	0
Монтелукаст натрия / Montelukast	2	10,5	1	5,3
иГКС, низкие дозы / ICS, low doses	2	10,5	3	15,8
иГКС, средние дозы / ICS, medium doses	2	10,5	6	31,6
иГКС, низкие дозы + ДДБА / ICS, low doses + LABA	12	63,2	9	47,4
Всего / In total	19	100	19	100
Средний балл за препараты для лечения бронхиальной астмы и аллергического ринита за первый год наблюдения, баллы, $M \pm \sigma$ / Average medication score for the first year of observation, score, $M \pm \sigma$	$23,32 \pm 1,21$	–	$23,99 \pm 1,2$	–

Примечание. иГКС — ингаляционные глюкокортикоиды; ДДБА — длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты.

Note. ICS — inhaled corticosteroids, LABA — long acting beta-agonists.

Таблица 4 / Table 4

Исходные уровни симптомов и потребности в терапии у пациентов основной группы и группы пар-копий за первый год наблюдения

Baseline symptom levels and treatment needs in patients of the main group and pair-copy control group in the first year of observation

Группа / Group	Основная группа, n = 28 / Main group, n = 28	Группа пар-копий, n = 28 / Pairs-copies group, n = 28	p
Суммарный балл симптомов, $M \pm \sigma$ / Symptom, score, $M \pm \sigma$	$10,88 \pm 1,3$	$11,26 \pm 1,64$	0,38
Суммарный балл препаратов, $M \pm \sigma$ / Medication, score, $M \pm \sigma$	$12,33 \pm 0,91$	$12,69 \pm 0,72$	0,6
Общий индекс симптомов и препаратов, баллы, $M \pm \sigma$ / Total symptom and medication, score, $M \pm \sigma$	$23,32 \pm 1,21$	$23,99 \pm 1,2$	0,68

Таблица 5 / Table 5

Динамика балльной оценки симптомов, лекарственной нагрузки и общего индекса симптомов и препаратов у пациентов основной группы и группы пар-копий за первый год лечения  
 Dynamics of symptom scores, medication scores and general score of symptoms and medications in patients of the main group and pair-copy control group for 1 year of treatment

Группа / Group	Основная группа, $n = 28$ / Main group, $n = 28$	Группа пар-копий, $n = 28$ / Pairs-copies group, $n = 28$	$p$
Исходный балл симптомов, $M \pm \sigma$ / Initial Symptom score, $M \pm \sigma$	$10,88 \pm 1,3$	$11,26 \pm 1,64$	0,38
1 год терапии, баллы симптомов, $M \pm \sigma$ / 1 year of treatment, Symptom score, $M \pm \sigma$	$6,29 \pm 1,06$	$8,83 \pm 1,39$	0,063
Исходный балл препаратов, $M \pm \sigma$ / Initial Medication score, $M \pm \sigma$	$12,33 \pm 0,91$	$12,69 \pm 0,72$	0,6
1 год терапии, баллы препаратов, $M \pm \sigma$ / 1 year of treatment, Medication score, $M \pm \sigma$	$9,92 \pm 1,07$	$12,84 \pm 1,16$	0,041
Исходный общий индекс, баллы, $M \pm \sigma$ / Initial Total symptom and medication score, $M \pm \sigma$	$23,32 \pm 1,21$	$23,99 \pm 1,2$	0,68
1 год терапии, баллы общего индекса, $M \pm \sigma$ / 1 year of treatment, Total symptom and medication score, $M \pm \sigma$	$16,21 \pm 1,77$	$20,92 \pm 2,09$	0,028

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты пациентов, получающих СЛИТ с аллергенами КДП, и пациентов контрольной группы, получающих только стандартную фармакотерапию, через 1 год лечения существенно различаются в пользу лечения методом СЛИТ.

Суммарный балл симптомов в первый год лечения несколько снизился в обеих группах. В группе СЛИТ это снижение выражено заметнее, однако различия между группами не достигли статистической значимости. При этом в основной группе улучшение по симптомам достигнуто на фоне существенного снижения медикаментозной терапии. В группе пар-копий пациенты за год наблюдения практически не снизили объем фармакотерапии. Таким образом, ключевое различие групп наблюдается по показателю медикаментозной нагрузки, в пользу группы СЛИТ (различие статистически значимо). Этот эффект нашел отражение в изменении суммарного индекса симптомов и медикаментов — различие между группами статистически значимо, в пользу группы СЛИТ.

Таким образом, система подсчета признаков позволяет документировать различия групп на сроке лечения 1 год.

Разработанная система комплексной оценки динамики течения БА и АР у детей имеет следующие преимущества:

1) не требует многодневного сбора информации; признаки, оцениваемые в системе, входят в структуру обычно собираемого анамнеза у пациента с хроническим заболеванием: это сроки обострений, фармакотерапия с учетом сроков и дозировок;

- 2) бланк эпикриза содержит минимальную область для заполнения, что экономит время врача;
- 3) оценка охватывает длительный промежуток времени — 1 год, что позволяет оценить динамику при заболеваниях с изменчивым характером течения, длительными ремиссиями и/или затяжными обострениями;
- 4) система обеспечивает комплексную оценку течения аллергических заболеваний, благодаря учету основных симптомов, обострений, осложнений и всех видов базисной терапии.

В систему оценки включены острые респираторные инфекции, а также бактериальные инфекции (отит, синусит и др.). Данные признаки не учитываются в валидированных вопросниках [10, 12], но являются принципиально важными в работе с пациентами детского возраста с БА и АР.

## ВЫВОДЫ

1. Разработанная система оценки симптомов заболевания и потребности в медикаментах позволяет показать разницу между группами пациентов в пользу группы, получающей СЛИТ.
2. Показатель, который наиболее заметно изменяется на первом году СЛИТ — уровень медикаментозной терапии. В связи с ним в группе СЛИТ также значительно снижается общий индекс симптомов и медикаментов.
3. Предложенная система оценки позволяет комплексно оценить особенности течения аллергического заболевания (БА и АР) у пациента педиатрического возраста и включает наиболее важные клинические признаки и все виды фармакотерапии.

4. Предложенная система оценки рекомендована для дальнейшего изучения (на более длительных отрезках времени, таких как 2–3 года от начала лечения методом СЛИТ с аллергенами КДП) у детей.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аллергический ринит 2020. Федеральные клинические рекомендации. Режим доступа: [https://raaci.ru/education/clinic\\_recomendations/471.html](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html). Дата обращения: 24.10.2021.
2. Бронхиальная астма у детей 2017. Клинические рекомендации. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2\\_2017\\_обновление.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf). Дата обращения: 24.10.2021.
3. Трусова О.В., Камаев А.В., Макарова И.В. Проблемы выбывания пациентов с лечения сублингвальной аллерген-специфической терапией с аллергеном клещей домашней пыли, и пути их преодоления // Российский аллергологический журнал. 2020. Т. 17, № 2. С. 53–60. DOI: 10.36691/RJA1364
4. Agache I., Lau S., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma // Allergy. 2019. Vol. 74, No. 5. P. 855–873. DOI: 10.1111/all.13749
5. Alvaro-Lozano M., Akdis C.A., Akdis M., et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide // Pediatr Allergy Immunol. 2020. Vol. 31, No. S25. P. 1–101. DOI: 10.1111/pai.13189
6. Barberi S., Ciprandi G., Verduci E. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. Asia Pac // Allergy. 2015. Vol. 5, No. 3. P. 163–169. DOI: 10.5415/apallergy.2015.5.3.163
7. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A., et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)
- LEN and AllerGen). Allergy. 2008. Vol. 63, Suppl 86. P. 8–160. DOI: 10.1111/j.1398–9995.2007.01620.x
8. Dhami S., Kakourou A., Asamoah F., et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis // Allergy. 2017. Vol. 72, No. 12. P. 1825–1848. DOI: 10.1111/all.13208
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available at: <http://www.ginasthma.org>
10. Häfner D., Reich K., Matricardi P.M., et al. Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORETM': a novel symptom–medication score for clinical trials // Allergy. 2011. Vol. 66, No. 5. P. 629–636. DOI: 10.1111/j.1398–9995.2010.02531.x
11. Occasi F., De Castro G., Zicari A.M., et al. Sublingual immunotherapy in children and its potential beneficial collateral effect on respiratory tract infections // Curr Med Res Opin. 2019. Vol. 31, No. 5. P. 939–941. DOI: 10.1185/03007995.2015.1027182
12. Pfaar O., Demoly P., Gerth van Wijk R., et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper // Allergy. 2014. Vol. 69, No. 7. P. 854–867. DOI: 10.1111/all.12383
13. Roberts G., Pfaar O., Akdis C.A., et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis // Allergy. 2018. Vol. 73, No. 4. P. 765–798. DOI: 10.1111/all.13317
14. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M., et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper // Allergy. 2017. Vol. 72, No. 8. P. 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138

## REFERENCES

1. Allergicheskiy rinit 2020. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Accessed 10.03.2021. Available at: [\(In Russ.\)](https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html)
2. Bronchial'naya astma u detey 2017. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: [\(In Russ.\)](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf)
3. Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Patient drop-outs from sublingual allergen specific immunotherapy with house dust mites. Solving a problem. Russian Journal of Allergy. 2020;17(2):53–60. (In Russ.) DOI: 10.36691/RJA1364
4. Agache I., Lau S., Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. Allergy. 2019;74(5):855–873. DOI: 10.1111/all.13749

5. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, et al. EAACI Allergen Immunotherapy User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(25):1–101. DOI: 10.1111/pai.13189
6. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac. Allergy.* 2015;5(3):163–169. DOI: 10.5415/apallergy.2015.5.3.163
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2) LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;63(Suppl 86):8–160. DOI: 10.1111/j.1398–9995.2007.01620.x
8. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2017;72(12):1825–1848. DOI: 10.1111/all.13208
9. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2018. Available at: <http://www.ginasthma.org>
10. Häfner D, Reich K, Matricardi PM, et al. Prospective validation of 'Allergy-Control-SCORETM': a novel symptom–medication score for clinical trials. *Allergy.* 2011;66(5): 629–636. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02531.x
11. Occasi F, De Castro G, Zicari AM, et al. Sublingual immunotherapy in children and its potential beneficial collateral effect on respiratory tract infections. *Curr Med Res Opin.* 2019;31(5):939–941. DOI: 10.1185/03007995.2015.1027182
12. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2014;69(7):854–867. DOI: 10.1111/all.12383
13. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73(4):765–798. DOI: 10.1111/all.13317
14. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2017;72(8): 1156–1173. DOI: 10.1111/all.13138

#### ◆ Информация об авторах

**Дмитрий Сергеевич Коростовцев** – д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии им. профессора И.М. Воронцова ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: dsk552@mail.ru.

**Ольга Валерьевна Трусова** – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: o-tru@mail.ru.

**Андрей Вячеславович Камаев** – канд. мед. наук, доцент кафедры общей врачебной практики. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: andykkam@mail.ru.

#### ◆ Information about the authors

**Dmitrii S. Korostovtsev** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics them. Professor I.M. Vorontsov AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: dsk552@mail.ru

**Olga Valerievna Trusova** – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Therapy with the Course on Allergy and Immunology. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: o-tru@mail.ru.

**Andrey V. Kamaev** – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Practice. Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia. E-mail: andykkam@mail.ru.



## КАВАСАКИ-ПОДОБНЫЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ В ОТСРОЧЕННОМ ПЕРИОДЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (COVID-19): СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ВОЗМОЖНЫЕ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (ПЛАЗМАФЕРЕЗ)

© О.С. Грознова<sup>1,2</sup>, В.А. Воинов<sup>3</sup>, Д. Донич<sup>4</sup>, В.В. Ветров<sup>5</sup>, Д.О. Иванов<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

<sup>2</sup> Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов «Геном Жизни», Москва, Россия;

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>4</sup> SWISS Group AG, Люцерн, Швейцария;

<sup>5</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Грознова О.С., Воинов В.А., Донич Д., Ветров В.В., Иванов Д.О. Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции (COVID-19): современное состояние проблемы и возможные новые подходы к лечению (плазмаферез) // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 45–57. <https://doi.org/10.17816/PED12445-57>

Поступила: 08.06.2021

Одобрена: 19.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

Коронавирусная инфекция COVID-19 обычно протекает у детей в легкой форме, но у некоторых из них в отсроченном периоде (через одну или несколько недель после острой инфекции COVID-19) может развиваться тяжелое воспалительное заболевание, имеющее клинические проявления, схожие со слизисто-кожным лимфонодулярным синдромом (болезнью Кавасаки), классифицируемое как мультисистемный воспалительный синдром у детей. Возможно, синдром имеет только временную связь с инфекцией COVID-19. В будущем могут появиться новые ассоциации подобных клинических проявлений с другими инфекционными (или неинфекционными) заболеваниями. Но в настоящее время у всех детей в описываемых когортах с мультисистемным воспалительным синдромом имеется связь с инфекцией COVID-19. Считается, что синдром инициируется чрезмерным адаптивным иммунным ответом с формированием аутоантител. Лечение основано на противовоспалительной, в том числе стероидной терапии, возможном применении внутривенного иммуноглобулина, аспирина, антагонистов рецепторов интерлейкинов 1 и 6. В статье дан анализ современных взглядов на Кавасаки-подобный мультисистемный воспалительный синдром у детей в отсроченном периоде коронавирусной инфекции COVID-19 в аспектах диагноза, патогенеза, клинических проявлений (с обсуждением зарубежных и российских исследований) и подходов к терапии и возможной профилактике, в том числе к возможности применения в комплексной терапии плазмафереза.

**Ключевые слова:** дети; COVID-19; постковидный синдром; болезнь Кавасаки; мультисистемный воспалительный синдром; плазмаферез; патогенез; диагностика; лечение.

## KAWASAKI-MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME IN CHILDREN IN THE DELAYED PERIOD OF CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19): MODERN STATE OF THE PROBLEM AND POSSIBLE NEW APPROACHES TO TREATMENT (PLASMAPHERESIS)

© Olga S. Groznova<sup>1,2</sup>, Valery A. Voinov<sup>3</sup>, Dorina Donich<sup>4</sup>, Vladimir V. Vetrov<sup>5</sup>, Dmitry O. Ivanov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Academician Yu.E. Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Genome of Life Charitable Foundation for Medical and Social Genetic Projects, Moscow, Russia;

<sup>3</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

<sup>4</sup> SWISS Group AG, Lucerne, Switzerland;

<sup>5</sup> St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Groznova OS, Voinov VA, Donich D, Vetrov VV, Ivanov DO. Kawasaki-multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of coronavirus infection (COVID-19): modern state of the problem and possible new approaches to treatment (plasmapheresis). *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):45-57. <https://doi.org/10.17816/PED12445-57>

Received: 08.06.2021

Revised: 19.07.2021

Accepted: 27.08.2021

COVID-19 infection usually occurs in children in a mild form, but some of them in a delayed period (one or several weeks after acute infection with COVID-19) may develop a severe inflammatory disease with clinical manifestations similar to toxic shock syndrome (Kawasaki disease), classified as multisystem inflammatory syndrome in children (MISC). It is possible that the syndrome has only a temporary connection with the COVID-19 infection. In the future, new associations of such clinical manifestations with other infectious (or non-infectious) diseases may appear. But currently, all children in the described cohorts with MISC have an association with COVID-19 infection. It is believed that the syndrome is initiated by an excessive adaptive immune response with the formation of autoantibodies. Treatment is based on anti-inflammatory, including steroid therapy, the possible use of intravenous immunoglobulin, aspirin, interleukin 1 and 6 receptor antagonists. The article analyzes current views on Kawasaki-multisystem inflammatory syndrome in children in the delayed period of COVID-19 coronavirus infection in the aspects of diagnosis, pathogenesis, clinical manifestations (with a discussion of foreign and Russian studies) and approaches to therapy and possible prevention, including the possibility of using plasmapheresis in complex therapy.

**Keywords:** children; COVID-19; Post-COVID-19 syndrome; Kawasaki disease; multi-systemic inflammatory syndrome; plasmapheresis; pathogenesis; diagnostics; treatment.

Пандемия инфекции COVID-19, охватившая все страны мира, поразила более 100 млн человек, из которых более 2 млн погибли. С начала пандемии был отмечен тот факт, что у детей наблюдалось более легкое течение заболевания и лучший прогноз, чем у взрослых [1, 18, 45]. Дыхательные пути являются основной мишенью для развития тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного COVID-19, при этом поражение сердечно-сосудистой системы описывается как наиболее серьезное и опасное для жизни осложнение этой инфекции [18, 45].

Хотя изначально сообщалось, что COVID-19 протекает у детей в легкой форме, уже к лету 2020 г. была опубликована информация о тяжелом течении этой инфекции и ее последствий в отдельных группах детей [27, 29, 39]. Спустя некоторое

время после инфекции, у них развивалось тяжелое воспалительное заболевание, имеющее проявления, похожие на синдром токсического шока, или болезнь Кавасаки (БК) [29, 44, 53]. К середине 2020 г. опубликованный мировой опыт наблюдения детей, имевших вышеописанные отсроченные симптомы после острого периода инфекции COVID-19, составил более 650 наблюдений, в основном охватывавших европейские страны, в наибольшей мере пострадавшие от пандемии (Англия, Италия, Франция), а также США. К концу 2020 г. была опубликована серия работ, описывающих частоту и характер течения подобного заболевания в Российской Федерации [2–4]. Стали вырисовываться предпосылки к возникновению и тяжелому течению этого состояния у детей. Несмотря на тяжесть проявлений, смертность в детской популяции со-

хранялась значимой, но не высокой: около 1 %. Прогностически неблагоприятными факторами развития тяжелой формы подобного заболевания (требующей интенсивной терапии), отмеченными в подавляющем большинстве публикаций, является возраст ребенка старше 5 лет и ферритинемия более 1400 мкг/л [39].

Особую настороженность в плане неблагоприятного течения Кавасаки-подобного мультисистемного воспалительного синдрома в отсроченном периоде после перенесенной острой коронавирусной инфекции COVID-19 вызывают пациенты с лихорадкой, системным воспалением и повышенной утомляемостью, бледностью, затрудненным дыханием, нестабильностью артериального давления, гепатомегалией и признаками поражения желудочно-кишечного тракта (диарея, кишечная непроходимость). Повышенный уровень ферритина и промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови, повышение уровня D-димера в сочетании с гипоальбуминемией, тромбоцитопенией, нейтрофильным лейкоцитозом, лимфопенией и значительным повышением маркеров острого воспаления соответствовали цитокиновому штурму [10, 27].

В некоторых случаях подобное состояние было настолько схоже по клиническим проявлениям с БК, что дифференциальный диагноз представлял значительные затруднения. Сразу же возникли и номенклатурные проблемы (выставлять ли диагноз БК при наличии полного ее симптомокомплекса у ребенка) и ассоциированные с этим проблемы лечения, поскольку терапия БК достаточно хорошо регламентирована.

Болезнь Кавасаки — это системный васкулит с поликлональной активацией В-лимфоцитов и продукцией аутоантител к цитоплазме нейтрофилов и эндотелию сосудов. Эта болезнь (синонимы: слизисто-кожный лимфатический синдром; узелковоподобный артериит) впервые описана в Японии в 1967 г., а затем и в других странах. Она представляет собой аутоиммунное острое воспалительное заболевание, протекающее с лихорадкой, и в первую очередь поражает детей младшего возраста. Заболевание приводит к иммунодефицитному состоянию и неспособности иммунной системы бороться с воспалительными патогенами. Клинические проявления заключаются в возникновении лихорадки, сыпи, поражении слизистых оболочек, инъекции конъюнктивы, эритеме глотки, аденопатии и поражении миокарда [5]. БК может вызывать синдром активации макрофагов — состояние, при котором происходят неконтролируемая активация и пролиферация макрофагов, а также других типов

клеток, что может привести к дисфункции различных органов и систем [30]. Наличие сезонных волн заболевания, эпидемиологическая кластеризация и очень низкий риск рецидивов позволяют предположить, что инфекционные агенты могут быть основным триггером БК, хотя конкретных факторов пока не выделено. Были попытки идентификации специфического микроорганизма, но и они пока неуспешны [27]. Генетические особенности организма хозяина вероятно вовлечены в патофизиологию БК, что подтверждается чрезмерной активацией именно врожденного иммунитета больного [12, 36].

В период COVID-19 вирусная инфекция усугубляет состояние больных БК, но было отмечено, что у детей, пораженных COVID-19, может развиться клиническое состояние, подобное БК [43, 46, 47]. Такое течение инфекции COVID-19 в литературе описывается как Kawa-COVID-19 [39] — под данным термином понимают системное воспалительное заболевание, связанное с доказанной или сильно подозреваемой инфекцией COVID-19. Эти опубликованные данные привели к констатации нового уникального синдрома под названием **мультисистемный воспалительный синдром** у детей (MIS-C — Multisystem Inflammatory Syndrome in Children), который обычно возникает через несколько недель после перенесенной острой инфекции COVID-19 [6, 7], чаще всего через 4–6 нед. [21]. Вопрос, останется ли синдром у детей ассоциированным только с инфекцией COVID-19 или нет, скорее всего, будет в будущем решен отрицательно: появятся новые ассоциации этого синдрома с другими инфекционными (или неинфекционными) заболеваниями. Но в настоящее время большинство исследователей придерживается мнения, что именно инфекция COVID-19 вызывает в своем отсроченном периоде подобные клинические проявления синдрома у детей и подростков. Патогенез данного синдрома наглядно представлен на рис. 1. Раннее инфицирование (фаза I) COVID-19 у детей может протекать бессимптомно или с легкими симптомами. Легочная фаза (фаза II) наиболее тяжело протекает у взрослых, но легкая или отсутствует у многих детей. Ранняя фаза, по-видимому, запускает активацию макрофагов с последующей стимуляцией Т-хелперных клеток. Это приводит к активизации медиаторов воспаления (фактора некроза опухоли, интерлейкинов 12, 6, 1-бета, 23, 4), что способствует высвобождению цитокинов, стимуляции макрофагов, нейтрофилов и моноцитов, наряду с активацией В-клеток и плазматических клеток с выработкой антител, что приводит к гипериммунному ответу организма на стадии III.

Мультисистемный воспалительный синдром возникает при наличии генетической предрасположенности. В клинических проявлениях имеется отек легких с ателектазами, менингеальные проявления, серозное воспаление, дисфункция желудочков сердца и образование коронарных аневризм, шок, острая почечная недостаточность, воспаление мезентериальных лимфоузлов, колит, илеит, асцит, изменения кожи, отек желчного пузыря.

Для MIS-C характерен, как правило, высокий титр антител к COVID-19. Причемнейтрализующая способность этих антител, по мнению одних авторов, не изменена по сравнению с больными COVID-19 без MIS-C [17], а по мнению других, снижена с меньшей их специфичностью [57]. Характерны также повышение концентрации маркеров воспаления и возникновение цитокинового шторма с развитием гипотензии и шока (наблюдается у 20–100 % больных) в результате острой дисфункции миокарда или реакции системного гипервоспаления и вазодилатации [51]. Расширение коронарных артерий и/или формирование аневризм некоторые авторы описали у 6–24 % больных, а возникновение аритмий — в 7–60 % случаев [51]. Тяжесть поражения при MIS-C постепенно усугубляется по направлению к мелким сосудам, что позволяет предположить, что эндотелиит, вызванный COVID-19, представляет собой васкулит мелких сосудов, не затрагивающий основные коронарные артерии. Возникающая воспалительная нейропатия epicardialных нервов при COVID-19 предполагает сходный патогенез поражения сосудов и нервов при этой болезни [32]. В описании, включавшем проведение аутопсии с гистологическим исследованием у ребенка, умершего от MIS-C на фоне инфекции COVID-19, отмечено, что в процесс вовлекаются сосуды не только мелкого, но и среднего калибра [3]. Можно предполагать, что тяжесть течения данного синдрома усугубляется при вовлечении в патологический процесс сосудов все большего диаметра.

Особенно неблагоприятен тот факт, что выжившие после Kawa-COVID-19 могут подвергаться риску развития стойкого остаточного повреждения миокарда: неполное выздоровление считается результатом персистирующего воспаления сердечной мышцы из-за индуцированного вирусом аутоиммунного ответа, который может далеко выходить за временные рамки болезни, принимая затяжное течение [48].

В отличие от классической БК, поражающей детей раннего возраста, системное воспаление после инфекции COVID-19 чаще поражает детей старше-

го возраста и подростков. Вторая интересная особенность заключается в том, что пациенты с тяжелыми формами MIS-C, связанного с COVID-19, реже принадлежат представителям европеоидной расы, чем ожидаемая частота представленности европеоидов в общей популяции. Значимое большинство пациентов с тяжелым течением синдрома в популяции США представлено афроамериканцами, выходцами из Латинской Америки или имеют афро-カリбское происхождение (суммарно они составляют 84 % больных MIS-C) [23]. Вторым подобным заслуживающим внимания фактом является то, что о случаях MIS-C, связанного с COVID-19, не сообщалось в Корее и Японии, хотя у этих групп населения самый высокий уровень заболеваемости БК, и пандемия COVID-19 наблюдается в этих регионах; следовательно, вероятна генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм заболевания [37]. Сообщается также о незначительном превалировании лиц мужского пола (до 60–66 %). Вопрос о характере поражения сердца при MIS-C, связанного с COVID-19, еще дискутируется: одни авторы указывают на формирование изолированного миокардита без коронариита и образования аневризм [37], другие отмечают наличие коронариита [51], что согласуется с российскими исследованиями, описывающими когорту детей с MIS-C ассоциированным с COVID-19 ( $n = 32$ ), у которых отмечены признаки коронариита с формированием аневризм (до 16 % детей) [2].

Стоит заметить, что свидетельства возникновения поздних воспалительных осложнений со стороны сердца после перенесенной инфекции COVID-19 имеются и у взрослых больных. Среди них 58 % имели аномальные результаты компьютерной томографии: отек миокарда и нарушение высвобождения гадолиния, снижение функциональных параметров миокарда, включая фракцию выброса, сердечный индекс и индекс ударного объема [19]. Интересно, что у взрослых пациентов часто наблюдаются желудочно-кишечные симптомы, которые характерны и для детей. Так же, как в детской популяции, может описываться полная клиническая картина БК [50].

Магнитно-резонансная томография сердца у детского контингента больных демонстрирует диффузный отек миокарда без признаков замещающего фиброза или очагового некроза сердечной мышцы. Острый миокардит возникает менее чем через 1 нед. после появления лихорадки и желудочно-кишечных симптомов. Эти данные свидетельствуют в пользу постинфекционного миокардита у детей и подростков с COVID-19 [8].

В клинической картине у всех наблюдавшихся детей с Kawa-COVID-19 были представлены жар или озноб; у 97 % — тахикардия, 80 % детей имели симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, у 60 % — сыпь, у 56 % — признаки конъюнктивита и у 27 % — изменения слизистых оболочек. Повышенные уровни С-реактивного белка, D-димера и тропонина были обнаружены у 100, 91 и 71 % пациентов соответственно; 62 % больных получали вазопрессорную терапию, 53 % имели признаки миокардита, 80 % больных были госпитализированы в отделение интенсивной терапии [11]. У всех обследованных выявлено повышение сердечных воспалительных маркеров (С-реактивного белка, ферритина, тропонина I, креатинкиназы и промозгового натрийуретического пептида). Транзиторная недостаточность клапанов сердца наблюдалась у 67 % пациентов. Фракция выброса левого желудочка была снижена у 80 % больных, фракция укорочения — у 53 %. У 93 % детей были выявлены аномалии коронарных артерий. Патологические изменения на электрокардиограмме выявлены у 60 % пациентов [42]. Всем детям проводили инотропную поддержку (адреналин, милринон, добутамин, норадреналин) [14, 16, 58]. Сходные данные были продемонстрированы в исследовании когорт из 16 детей во Франции [39].

В большинстве случаев MIS-C развивался через 2–4–6 нед. после острой фазы COVID-19 [9, 15, 21]. Это новое «поствирусное» системное воспалительное заболевание предположительно возникает вследствие избыточного адаптивного иммунного ответа организма [26]. В связи с этим исследователи призывают к настороженности клиницистов в отношении синдрома выброса цитокинов, ассоциированного с COVID-19 [56]. Выявленная взаимосвязь MIS-C с инфекцией COVID-19 позволяет предполагать, что патогенез MIS-C протекает по типу постинфекционной иммунной дисрегуляции [37].

Дети заражаются COVID-19 так же часто, как и взрослые, но заболевание у них в основном протекает бессимптомно или имеет более легкое течение, возможно, из-за особенностей иммунного ответа детского организма [39, 45]. Хотя дети в значительной степени избавлены от тяжелого респираторного поражения (по крайней мере, оно наблюдается значительно реже, чем у взрослых), у них может развиваться MIS-C, ассоциированный с COVID-19, схожий по течению с БК [20]. Воспалительная реакция при MIS-C отличается от классического цитокинового шторма при тяжелом остром течении COVID-19 прежде всего тем, что, в отличие от него, она значительно реже поража-

ет респираторный тракт. Имея общие черты с БК, она в то же время отличается особенностями реагирования субпопуляций Т-клеток, интерлейкинов и биомаркеров, связанных с повреждением сосудов. В патогенезе MIS-C значительная роль принадлежит образованию аутоантител [9] (рис. 1).

В плане лечения в большинстве публикаций сообщается о применении стероидов только у пациентов с тяжелыми клиническими проявлениями заболевания или отсутствием ответа на первичное внутривенное введение иммуноглобулина, и лишь в небольшом количестве исследований стероиды назначали всем пациентам (14 %) [13]. В лечении детей с Kawa-COVID-19 используют высокие дозы внутривенного иммуноглобулина (2 г на килограмм массы тела). Возможен повторный курс внутривенного иммуноглобулина. Большинство исследователей сходятся во мнении, что глюокортикоиды и внутривенный иммуноглобулин являются первой линией терапии MIS-C, связанного с инфекцией COVID-19, у детей. В отдельных случаях для респираторного дистресса может быть использован антагонист рецепторов интерлейкина-1 (анакинра) [39], который находит применение и при БК [25], также в тяжелых случаях сообщается о применении антагониста рецепторов интерлейкина-6 (тоцилизумаб) [4, 39]. Применение аспирина в лечении детей с MIS-C на фоне инфекции COVID-19, который широко используют больные БК, описывают в литературных источниках нечасто, но то, что оно влечет быстрый положительный эффект в отдельных наблюдениях [39, 50], может служить основанием для дальнейших исследований в этом направлении как в детской, так и во взрослой популяции.

У больных истинной БК, особенно при неэффективности лечения стероидами и иммуноглобулином, можно применять плазмаферез [28, 38], тем более, что в ряде случаев при введении больших доз иммуноглобулинов (а именно такие дозы применяются в лечении MIS-C) имеются риски развития острого гемолиза [31].

В настоящее время плазмаферез — широко признанный метод лечения таких заболеваний, как миастения, синдром Гийена – Барре и тромботическая микроangiопатия. Плазмаферез также активно применяют при заболеваниях почек. Патологические факторы, которые могут быть удалены с помощью плазмафереза, включают аутоантитела, продукты комплемента, липопротеины, иммунные комплексы, криоглобулин, миеломный белок, токсины, связанные с белками, клеточные тромбоциты и лейкоциты [22].

Подобный подход к лечению можно использовать и в случаях MIS-C, особенно учитывая

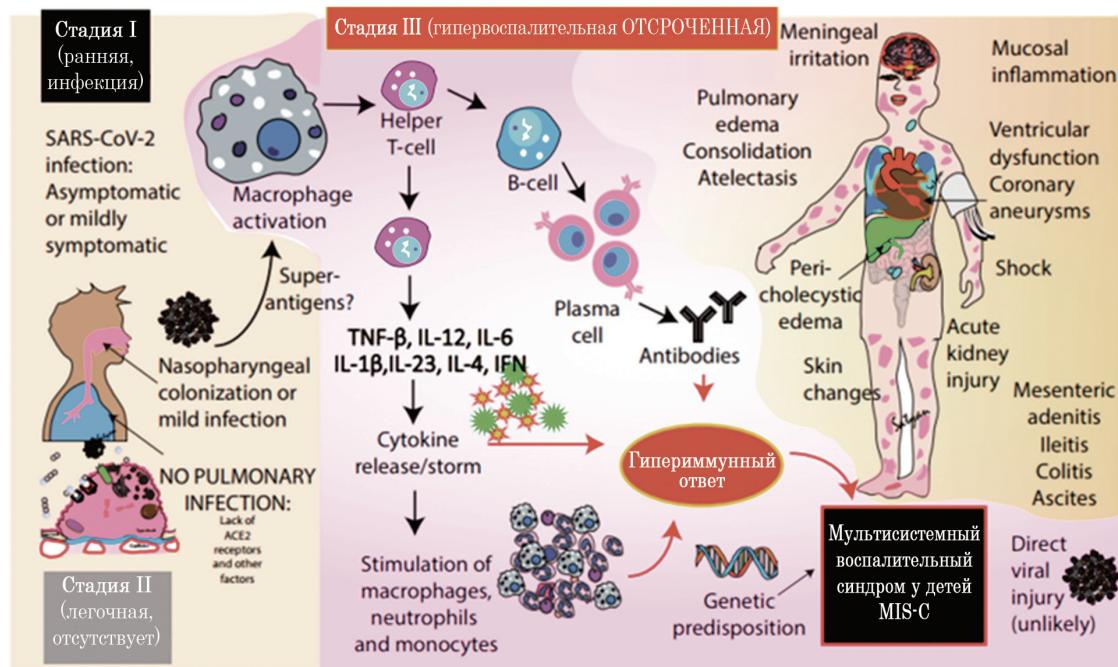


Рис. 1. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей [9]. ACE2 – рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2; TNF- $\beta$  – фактор некроза опухоли  $\beta$ ; IL – интерлейкины

Fig. 1. Pathogenesis of multisystem inflammatory syndrome in children [9]. ACE2 – receptors for angiotensin-converting enzyme 2; TNF- $\beta$  – tumor necrosis factor  $\beta$ ; IL – interleukins



Рис. 2. Проведение амбулаторной процедуры плазмафереза детям с мультисистемным воспалительным синдромом  
Fig. 2. Outpatient plasmapheresis procedure for children with multisystem inflammatory syndrome

значительные проявления эндотоксикоза, сопровождающего тяжелое течение COVID-19, который может потребовать применения методов экстракорпоральной детоксикации, главным образом плазмафереза [52, 54]. С другой стороны, аутоиммунный характер MIS-C также создает патогенетическую основу для использования плазмафереза, который позволяет выводить антитела и другие крупномолекулярные токсичные метаболиты, которые не могут удаляться почками [24, 35, 54]. Используя метод экстракорпоральной детоксикации во время острого течения инфекции COVID-19 у тяжелых предрасположенных больных, еще до развития MIS-C или в самом начале проявления синдрома, можно рассчитывать на предотвращение критических состояний и отдаленные осложнения [33, 40, 49, 55]. Данный метод лечения, имеющий возможности амбулаторного назначения, можно применять и у больных MIS-C, ассоциированным с перенесенной инфекцией COVID-19. Простоту и доступность проведения плазмафереза двум сибсам с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19, в условиях амбулаторного посещения отделения гравитационной хирургии крови Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени И.П. Павлова наглядно демонстрирует фото автора (рис. 2).

В заключение можно отметить, что хотя COVID-19 обычно протекает у детей в легкой форме, у некоторых из них в отсроченном периоде (через несколько недель после острой инфекции COVID-19) может развиваться тяжелое воспалительное заболевание, имеющее клинические проявления, схожие с синдромом токсического шока (болезнью Кавасаки), классифицируемое сейчас как мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C). Синдром может иметь только временную связь с инфекцией COVID-19. В будущем могут появиться новые ассоциации подобных клинических проявлений с другими инфекционными (или неинфекционными) заболеваниями. Но в настоящее время у подавляющего большинства детей в описываемых когортах с MIS-C имеется связь с инфекцией COVID-19 [39, 51]. На настоящий момент, несмотря на выявляемое разительное сходство MIS-C и БК, данные заболевания рассматриваются как различные. Ведутся активные попытки все более разграничить их клинически и серологически, хотя по материалам использованных в обзоре публикаций нельзя сказать, что эти попытки полностью успешны. Сходство двух заболеваний способствовало попыткам использовать весь спектр препаратов, применяемых в борьбе с БК, в лечении детей и взрослых с MIS-C.

Считается, что в патогенезе MIS-C лежит чрезмерный адаптивный иммунный ответ с формированием аутоантител [41]. Лечение основано на применении противовооспалительной терапии, в том числе глюкокортикоидов и аспирина, назначении высоких доз внутривенного иммуноглобулина, возможном использовании антагонистов рецепторов интерлейкинов-1 и -6, однако эндотоксикоз и аутоиммунный характер заболевания создают патогенетическую предпосылку к возможному применению в комплексной терапии плазмафереза, который хорошо зарекомендовал себя по данным ряда публикаций, анализируемых в обзоре [34].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Краснова Е.И., Карпович Г.С., Комиссарова Т.В., и др. Особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 141–147. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
2. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина Е.А., и др. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 73–83. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83
3. Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 119–126. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126
4. Родионовская С.Р., Мазанкова Л.Н., Османов И.М., и др. Новая коронавирусная инфекция как

- триггерный фактор мультисистемного воспалительного синдрома у детей: обзор литературы и анализ собственных данных // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2020. Т. 99, № 6. С. 127–134. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-127-134
5. Agarwal S., Agrawal D.K. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies // Expert Rev Clin Immunol. 2017. Vol. 13, No. 3. P. 247–258. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232165
  6. Alsaeid T., Tremoulet A.H., Burns J.C., et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children // Circulation. 2021. Vol. 143, No. 1. P. 78–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836
  7. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F., et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation 2020 // Circulation. 2020. Vol. 142, No. 5. P. 429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
  8. Blondiaux E., Pauline P., Redheuil A., et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19 // Radiology. 2020. Vol. 297, No. 3. P. 283–288. DOI: 10.1148/radiol.2020202288
  9. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F., et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19 // Cell. 2020. Vol. 183, No. 4. P. 968–981. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
  10. Dallan C., Romano F., Siebert J., et al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19 // Lancet Child Adolesc Health. 2020. Vol. 4, No. 7. P. e21–e23. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4
  11. Dufort E.M., Koumans E.H., Chow E.J., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State // N Engl J Med. 2020. Vol. 383, No. 4. P. 347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
  12. Elakabawi K., Lin J., Jiao F., et al. Kawasaki disease: global burden and genetic background // Cardiol Res. 2020. Vol. 11, No. 1. P. 9–14. DOI: 10.14740/cr993
  13. Elias M.D., McCrindle B.W., Larios G., et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry // CJC Open. 2020. Vol. 2, No. 6. P. 632–640. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.004
  14. Feldstein L.R., Rose E.B., Horwitz S.M., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents // N Engl J Med. 2020. Vol. 383, No. 4. P. 334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
  15. Godfred-Cato S., Bryant B., Leung J., et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March–July 2020 // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020. Vol. 69, No. 32. P. 1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
  16. Grimaud M., Starck J., Levy M., et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children // Ann Intensive Care. 2020. Vol. 10, No. 1. P. 69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
  17. Gruber C.N., Patel R.S., Trachtman R., et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) // Cell. 2020. Vol. 183, No. 4. P. 982–995. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034
  18. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options // Cardiovasc Res. 2020. Vol. 116, No. 10. P. 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
  19. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging // JACC Cardiovasc Imaging. 2020. Vol. 13, No. 11. P. 2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
  20. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity // Front Immunol. 2020. Vol. 11. P. 2055. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02055
  21. Kabeerdoss J., Pilania R.K., Karkhele R., et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management // Rheumatol Int. 2021. Vol. 41, No. 1. P. 19–32. DOI: 10.1007/s00296-020-04749-4
  22. Kaplan A.A. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review // J Clin Apher. 2013. Vol. 28, No. 1. P. 3–10. DOI: 10.1002/jca.21257
  23. Kaushik S., Aydin S.I., Derespina K.R., et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City // J Pediatr. 2020. Vol. 224. P. 24–29. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045
  24. Keith P., Day M., Choe C., et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure // SAGE open medical case reports. 2020. Vol. 8. P. 2050313x20933473. DOI: 10.1177/2050313X20933473
  25. Kone-Paut I., Cimaz R., Herberg J., et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series // Autoimmun Rev. 2018. Vol. 17, No. 8. P. 768–774. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.024
  26. Koné-Paut I., Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVID-19 pandemic // RMD Open. 2020. Vol. 6, No. 2. P. e001333. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001333
  27. Kumrath R., Vignesh P., Rawat A., Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease // Clin Rev Allergy Immunol. 2020. Vol. 59, No. 1. P. 122–139. DOI: 10.1007/s12016-020-08783-9

28. Kuo H.C., Yang K.D., Chang W.C., et al. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment // *Pediatr Neonatol.* 2012. Vol. 53, No. 1. P. 4–11. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.11.003
29. Licciardi F., Pruccoli G., Denina M., et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children // *Pediatrics.* 2020. Vol. 146, No. 2. P. e20201711. DOI: 10.1542/peds.2020-1711
30. Loomba R.S., Villarreal E.G., Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? // *Cureus.* 2020. Vol. 12, No. 8. P. e9515. DOI: 10.7759/cureus.9515
31. Luban N.L., Wong E.C., Henrich Lobo R., et al. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease // *Transfusion.* 2015. Vol. 55, No. 2. P. 90–94. DOI: 10.1111/trf.13089
32. Maccio U., Zinkernagel A.S., Mairpady S.S., et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 63. P. 103182. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103182
33. Mehra B., Aggarwal V., Kumar P., 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. Vol. 24, No. 12. P. 1276–1278. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23685
34. Memish Z.A., Faqihi F., Alharthy A., et al. Plasma exchange in the treatment of complex COVID-19-related critical illness: controversies and perspectives // *Int J Antimicrob Agents.* 2021. Vol. 57, No. 2. P. 106273. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106273
35. Moeinzadeh F., Dezfooli M., Naimi A., et al. Newly Diagnosed Glomerulonephritis During COVID-19 Infection Undergoing Immunosuppression Therapy, a Case Report // *Iran J Kidney Dis.* 2020. Vol. 14, No. 3. P. 239–242.
36. Nagelkerke S.Q., Tacke C.E., Breunis W.B., et al. Extensive ethnic variation and linkage disequilibrium at the FCGR2/3 locus: different genetic associations revealed in Kawasaki disease // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 185. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00185
37. Nakra N.A., Blumberg D.A., Herrera-Guerra A., Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection: Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management // *Children (Basel).* 2020. Vol. 7, No. 7. P. 69. DOI: 10.3390/children7070069
38. Pinna G.S., Kafetzis D.A., Tselkas O.I., Skevakis C.L. Kawasaki disease: an overview // *Curr Opin Infect Dis.* 2008. Vol. 21, No. 3. P. 263–270. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3282fbf9cd
39. Pouletty M., Borocco C., Ouldali N., et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort // *Ann Rheum Dis.* 2020. Vol. 79, No. 8. P. 999–1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
40. Pourahmad R., Moazzami B., Rezaei N. Efficacy of Plasmapheresis and Immunoglobulin Replacement Therapy (IVIG) on Patients with COVID-19 // *SN Compr Clin Med.* 2020. Vol. 2. P. 1407–1411. DOI: 10.1007/s42399-020-00438-2
41. Radia T., Williams N., Agrawal P., et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation // *Pediatr Respir Rev.* 2020. Vol. 38. P. 51–57.
42. Ramcharan T., Nolan O., Lai C.Y., 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. Vol. 41, No. 7. P. 1391–1401. DOI: 10.1007/s00246-020-02391-2
43. Rife E., Gedalia A. Kawasaki Disease: An Update // *Curr Rheumatol Rep.* 2020. Vol. 22, No. 10. P. 75. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4
44. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C., et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2020. Vol. 395, No. 10237. P. 1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
45. Rodriguez-Gonzalez M., Castellano-Martinez A., Cascales-Poyatos H.M., Perez-Reviriego A.A. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review // *World J Clin Cases.* 2020. Vol. 8, No. 21. P. 5250–5283. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250
46. Ronconi G., Teté G., Kritas S.K., et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes Kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines // *J Biol Regul Homeost Agents.* 2020. Vol. 34, No. 3. P. 767–773. DOI: 10.23812/EDITORIAL-RONCONI-E-59
47. Schwartz A., Belot A., Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic // *Front Pediatr.* 2020. Vol. 8. P. 605807. DOI: 10.3389/fped.2020.605807
48. Shchendrygina A., Nagel E., Puntmann V.O., Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021. Vol. 19, No. 1. P. 5–14. DOI: 10.1080/14779072.2021.1844005
49. Shi H., Zhou C., He P., et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19 // *Int J Antimicrob Agents.* 2020. Vol. 56, No. 2. P. 105974. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974

50. Sokolovsky S., Soni P., Hoffman T., et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult // *Am J Emerg Med.* 2021. Vol. 39. P. 253. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.053
51. Sperotto F., Friedman K.G., Son M.B.F., et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach // *J Pediatr.* 2021. Vol. 180, No. 2. P. 307–322. DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6
52. Tabibi S., Tabibi T., Conic R.R.Z., et al. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients // *J Intensive Care Med* 2020. Vol. 35, No. 9. P. 827–835. DOI: 10.1177/0885066620940259
53. Toubiana J., Poirault C., Corsia A., et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study // *BMJ.* 2020. Vol. 369. P. m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094
54. Voinov V.A., Ilkovich M.M., Kovalev M.G., Voinova Yu.V. Extracorporeal Detoxification and Immunocorrection in Treatment of Corona Virus Pneumonia Complications // *Acta Scientific Gastrointestinal Disorders.* 2020. Vol. 3, No. 5. P. 12–17. DOI: 10.31080/ASGIS.2020.03.0135
55. Voinov V.A., Ilkovich M.M., Voinova Yu.V. Autoimmune Mechanisms of COVID-19 Related Long-Term Complications and their Control and Prevention // *J Immunol Res Ther.* 2020. Vol. 5, No. S1. P. 24.
56. Waltuch T., Gill P., Zinns L.E., et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department // *Am J Emerg Med.* 2020. Vol. 38, No. 10. P. 2246. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.058
57. Weisberg S.P., Connors T., Zhu Y., et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19 // *medRxiv.* 2020. P. 2020.07.12.20151068. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068
58. Yasuhara J., Kuno T., Takagi H., Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review // *Pediatr Pulmonol.* 2020. Vol. 55, No. 10. P. 2565–2575. DOI: 10.1002/ppul.24991
- matory syndrome associated with COVID-19. *Pediatria. Journal named after GN. Speransky.* 2020;99(6):73–83. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-73-83
3. Ovsyannikov DY, Novikova YuYu, Abramov DS, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with new coronavirus infection (COVID-19): clinical and morphological comparisons. *Pediatria. Journal named after GN. Speransky.* 2020;99(6):119–126. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-119-126
4. Rodionovskaya SR, Mazankova LN, Osmanov IM, et al. Novel coronavirus infection as a trigger factor for multisystem inflammatory syndrome in children: literature review and analysis of our own data. *Pediatria. Journal named after GN. Speransky.* 2020;99(6):127–134. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-127-134
5. Agarwal S, Agrawal DK. Kawasaki disease: etiopathogenesis and novel treatment strategies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(3):247–258. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1232165
6. Alsaid T, Tremoulet AH, Burns JC, et al. Review of Cardiac Involvement in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Circulation.* 2021;143(1):78–88. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049836
7. Belhadjer Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020;142(5):429–436. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360
8. Blondiaux E, Pauline P, Redheuil A, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome Associated with COVID-19. *Radiology.* 2020;297(3):283–288. DOI: 10.1148/radiol.2020202288
9. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell.* 2020;183(4):968–981. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016
10. Dallan C, Romano F, Siebert J, et al. Septic shock presentation in adolescents with COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(7): e21–e23. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30164-4
11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EI, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in New York State. *N Engl J Med.* 2020;383(4):347–358. DOI: 10.1056/NEJMoa2021756
12. Elakabawi K, Lin J, Jiao F, et al. Kawasaki disease: global burden and genetic background. *Cardiol Res.* 2020;11(1):9–14. DOI: 10.14740/cr993
13. Elias MD, McCrindle BW, Larios G, et al. Management of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With COVID-19: A Survey From the International Kawasaki Disease Registry. *CJC Open.* 2020;2(6):632–640. DOI: 10.1016/j.cjco.2020.09.004
14. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and

## REFERENCES

1. Krasnova EI, Karpovich GS, Komissarova TV, et al. Peculiarities of COVID-19 in children of different age groups. *Pediatria. Journal named after GN. Speransky.* 2020;99(6):141–147. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-141-147
2. Novikova YuYu, Ovsyannikov DY, Glazyrina EA, et al. Clinical, laboratory and instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflam-

- Adolescents. *N Engl J Med.* 2020;383(4):334–346. DOI: 10.1056/NEJMoa2021680
15. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children – United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(32):1074–1080. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
  16. Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8
  17. Gruber CN, Patel RS, Trachtman R, et al. Mapping Systemic Inflammation and Antibody Responses in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Cell.* 2020;183(4):982–995. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.034
  18. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106
  19. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330–2339. DOI: 10.1016/j.jcmg.2020.05.004
  20. Icenogle T. COVID-19: Infection or Autoimmunity. *Front Immunol.* 2020;11:2055. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02055
  21. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, et al. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41(1):19–32. DOI: 10.1007/s00296-020-04749-4
  22. Kaplan AA. Therapeutic plasma exchange: a technical and operational review. *J Clin Apher.* 2013;28(1):3–10. DOI: 10.1002/jca.21257
  23. Kaushik S, Aydin SI, Derespina KR, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection (MIS-C): A Multi-institutional Study from New York City. *J Pediatr.* 2020;224:24–29. DOI: 10.1016/j.jpeds.2020.06.045
  24. Keith P, Day M, Choe C, et al. The successful use of therapeutic plasma exchange for severe COVID-19 acute respiratory distress syndrome with multiple organ failure. *SAGE open medical case reports.* 2020;8:2050313x20933473. DOI: 10.1177/2050313X20933473
  25. Kone-Paut I, Cimaz R, Herberg J, et al. The use of interleukin 1 receptor antagonist (anakinra) in Kawasaki disease: a retrospective cases series. *Autoimmun Rev.* 2018;17(8):768–774. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.01.024
  26. Koné-Paut I, Cimaz R. Is it Kawasaki shock syndrome, Kawasaki-like disease or pediatric inflammatory multisystem disease? The importance of semantic in the era of COVI D-19 pandemic. *RMD Open.* 2020;6(2): e001333. DOI: 10.1136/rmdopen-2020-001333
  27. Kumrah R, Vignesh P, Rawat A, Singh S. Immunogenetics of Kawasaki disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;59(1):122–139. DOI: 10.1007/s12016-020-08783-9
  28. Kuo HC, Yang KD, Chang WC, et al. Kawasaki disease: an update on diagnosis and treatment. *Pediatr Neonatol.* 2012;53(1):4–11. DOI: 10.1016/j.pedneo.2011.11.003
  29. Licciardi F, Pruccoli G, Denina M, et al. SARS-CoV-2-Induced Kawasaki-Like Hyperinflammatory Syndrome: A Novel COVID Phenotype in Children. *Pediatrics.* 2020;146(2): e20201711. DOI: 10.1542/peds.2020-1711
  30. Loomba RS, Villarreal EG, Flores S. COVID-19 and Hyperinflammatory Syndrome in Children: Kawasaki Disease with Macrophage Activation Syndrome in Disguise? *Cureus.* 2020;12(8): e9515. DOI: 10.7759/cureus.9515
  31. Luban NL, Wong EC, Henrich Lobo R, et al. Intravenous immunoglobulin-related hemolysis in patients treated for Kawasaki disease. *Transfusion.* 2015;55(2):90–94. DOI: 10.1111/trf.13089
  32. Maccio U, Zinkernagel AS, Mairpady SS, et al. SARS-CoV-2 leads to a small vessel endotheliitis in the heart. *EBioMedicine.* 2021;63:103182. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.103182
  33. Mehra B, Aggarwal V, Kumar P, 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;24(12): 1276–1278. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23685
  34. Memish ZA, Faqih F, Alharthy A, et al. Plasma exchange in the treatment of complex COVID-19-related critical illness: controversies and perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(2):106273. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106273
  35. Moeinzadeh F, Dezfouli M, Naimi A, et al. Newly Diagnosed Glomerulonephritis During COVID-19 Infection Undergoing Immunosuppression Therapy, a Case Report. *Iran J Kidney Dis.* 2020;14(3):239–242.
  36. Nagelkerke SQ, Tacke CE, Breunis WB, et al. Extensive ethnic variation and linkage disequilibrium at the FCGR2/3 locus: different genetic associations revealed in Kawasaki disease. *Front Immunol.* 2019;10:185. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00185
  37. Nakra NA, Blumberg DA, Herrera-Guerra A, Lakshminrusimha S. Multi-System Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following SARS-CoV-2 Infection:

- Review of Clinical Presentation, Hypothetical Pathogenesis, and Proposed Management. *Children (Basel)*. 2020;7(7):69. DOI: 10.3390/children7070069
38. Pinna GS, Kafetzis DA, Tselkas OI, Skevaki CL. Kawasaki disease: an overview. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(3): 263–270. DOI: 10.1097/QCO.0b013e3282fbf9cd
39. Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 mimicking Kawasaki disease (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):999–1006. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217960
40. Pourahmad R, Moazzami B, Rezaei N. Efficacy of Plasmapheresis and Immunoglobulin Replacement Therapy (IVIG) on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020;2:1407–1411. DOI: 10.1007/s42399-020-00438-2
41. Radia T, Williams N, Agrawal P, et al. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*. 2020;38:51–57.
42. Ramcharan T, Nolan O, Lai CY, 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;41(7):1391–1401. DOI: 10.1007/s00246-020-02391-2
43. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: An Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):75. DOI: 10.1007/s11926-020-00941-4
44. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31094-1
45. Rodriguez-Gonzalez M, Castellano-Martinez A, Cascales-Poyatos HM, Perez-Reviriego AA. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5250–5283. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5250
46. Ronconi G, Teté G, Kritas SK, et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes Kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34(3): 767–773. DOI: 10.23812/EDITORIAL-RONCONI-E-59
47. Schwartz A, Belot A, Kone-Paut I. Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome and Rheumatic Diseases During SARS-CoV-2 Pandemic. *Front Pediatr*. 2020;8:605807. DOI: 10.3389/fped.2020.605807
48. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(1): 5–14. DOI: 10.1080/14779072.2021.1844005
49. Shi H, Zhou C, He P, et al. Successful treatment with plasma exchange followed by intravenous immunoglobulin in a critically ill patient with COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):105974. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105974
50. Sokolovsky S, Soni P, Hoffman T, et al. COVID-19 associated Kawasaki-like multisystem inflammatory disease in an adult. *Am J Emerg Med*. 2021;39:253. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.053
51. Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *J Pediatr*. 2021;180(2): 307–322. DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6
52. Tabibi S, Tabibi T, Conic RRZ, et al. Therapeutic plasma exchange: a potential management strategy for critically ill COVID-19 patients. *J Intensive Care Med*. 2020;35(9):827–835. DOI: 10.1177/0885066620940259
53. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ*. 2020;369: m2094. DOI: 10.1136/bmj.m2094
54. Voinov VA, Ilkovich MM, Kovalev MG, Voinova YuV. Extracorporeal Detoxification and Immunocorrection in Treatment of Corona Virus Pneumonia Complications. *Acta Scientific Gastrointestinal Disorders*. 2020;3(5): 12–17. DOI: 10.31080/ASGIS.2020.03.0135
55. Voinov VA, Ilkovich MM, Voinova YuV. Autoimmune Mechanisms of COVID-19 Related Long-Term Complications and their Control and Prevention. *J Immunol Res Ther*. 2020;5(S1):24.
56. Waltuch T, Gill P, Zinns LE, et al. Features of COVID-19 post-infectious cytokine release syndrome in children presenting to the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2020;38(10):2246. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.058
57. Weisberg SP, Connors T, Zhu Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV2 are distinct in children with MIS-C compared to adults with COVID-19. *medRxiv*. 2020;2020.07.12.20151068. DOI: 10.1101/2020.07.12.20151068
58. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, Sumitomo N. Clinical characteristics of COVID-19 in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2565–2575. DOI: 10.1002/ppul.24991

## ◆ Информация об авторах

*Ольга Сергеевна Грозднова* – д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела детской кардиологии и аритмологии, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» при ФГБУ ВО «Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; руководитель программы, Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов «Геном Жизни», Москва, Россия. E-mail: ogroznova@gmail.com.

*Валерий Александрович Воинов* – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением гравитационной хирургии крови. ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: voinof@mail.ru.

*Дорина Донич* – д-р мед. наук, научный руководитель компании. SWISS Group AG, Люцерн, Швейцария. E-mail: dr.dorina@a-swiss.org.

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

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

## ◆ Information about the authors

*Olga S. Groznova* – MD, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Pediatric Cardiology and Arrhythmology, Academician Yu. Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia; program manager, Genome of Life Charitable Foundation for Medical and Social Genetic Projects, Moscow, Russia. E-mail: ogroznova@gmail.com.

*Valery A. Voinov* – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Therapeutic Apheresis Department. Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: voinof@mail.ru.

*Dorina Donic* – MD, Dr. Sci. (Med.), Scientific Director. SWISS Group AG, Lucerne, Switzerland SWISS Group AG, Lucerne, Switzerland. E-mail: dr.dorina@a-swiss.org.

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

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

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12459-67>

## 早产儿胃食管反流: 肠外营养策略的研究

### TRANSPILORIC FEEDING IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX IN NEONATOLOGY

© Oleg G. Smirnov, Vladimir I. Gorbachev, Natalia G. Aleynikova

Russian medical academy of continuous professional education, Irkutsk, Russia

For citation: Smirnov OG, Gorbachev VI, Aleynikova NG. Transpiloric feeding in gastroesophageal reflux in neonatology. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):59-67. <https://doi.org/10.17816/PED12459-67>

Received: 04.06.2021

Revised: 15.07.2021

Accepted: 27.08.2021

优化营养支持对危重儿童至关重要, 早产儿极易受到长时间禁食的影响。在科学文献中有很多证据表明肠内营养的好处。由于分解代谢过程占主导地位, 早产儿需要一个单独的方法来组织喂养, 而在重症监护病房治疗需要多余的卡路里。及时引入肠内喂养有助于降低该人群的发病率和死亡率。胃食管反流在早产儿中极为常见。由于对肠内喂养的耐受性降低, 医生通常更倾向于肠外营养。然而, 使用肠外营养可能与代谢、感染和医源性并发症有关。在早产儿胃食管反流的治疗中, 建议循序渐进的治疗方法。对于无临床并发症的患儿, 应以保守治疗为主。重病患者对胃管营养的耐受性并不总是很好。对于复杂的胃食管反流的治疗, 广泛的研究表明, 使用经腔喂养在效果上与胃底折叠术相当。食管穿刺术可以作为治疗胃食管反流的一种策略, 保守治疗难治性。

**关键词:** 肠内营养; 经幽门喂养; 早产儿; 胃食管反流; 营养支持。

Optimizing nutritional support is essential for critically ill children, and premature infants are particularly vulnerable to the effects of prolonged fasting. There is a lot of evidence in the scientific literature for the benefits of enteral nutrition. It is known that premature babies need an individual approach to nutrition due to the prevalence of catabolic processes, while treatment in the intensive care unit requires a surplus of calories. Timely introduction of enteral nutrition helps to reduce morbidity and mortality in this population. Gastroesophageal reflux is common in preterm infants. When there is a decrease in tolerance to enteral feeding, doctors usually prefer parenteral nutrition. However, its use can be associated with metabolic, infectious and iatrogenic complications. A step-by-step therapeutic approach is recommended in the treatment of GER in preterm infants. Conservative treatment should be considered as first-line therapy in children without clinical complications. Feeding through a gastric tube is not always well tolerated by seriously ill people patients. As for the treatment of complicated GER, extensive studies show that the use of transpiloric feeding is comparable in effectiveness to fundoplication. Transpiloric feeding tube can be justified as a strategy for treating GER that is refractory to conservative therapy.

**Keywords:** enteral nutrition; transpiloric feeding; premature babies; gastroesophageal reflux; nutritional support.

## 绪论

早产是婴儿发病和死亡的主要原因。在婴儿死亡率的结构中, 40%下降在新生儿早期, 30%下降在新生儿后期 [1, 2, 6]。在重症监护室为重症患者的护理提供营养支持似乎是麻醉师、复苏专家和新生儿医师面临的一项极其重要和非常困难的任务 [5, 7, 9]。对于

需要营养支持的患者, 可以通过肠内或肠外提供早期喂养。根据欧洲的建议, 肠内营养是胃肠道功能正常的患者首选的喂养方法。胃食管反流在早产儿中很常见。在2006年(加拿大蒙特利尔)的世界胃肠病学大会上, 胃食管反流病的定义被提出为一种将胃内容物扔进食道引起令人不安的症状和/或导致相应并发症的情况 [50]。经证实, 确诊为

胃食管反流的新生儿比无胃食管反流的婴儿有更长的住院治疗时间[34]。早产儿胃食管反流的原因是存在胃窦运动功能减退[14]，食管下括约肌张力改变，胃排空延迟[34, 41, 52]。大量的胃残余量常常导致喂养中断，迫使使用肠外营养。十二指肠蠕动活动的减少可能不如胃蠕动违逆那么显著。将探针置于幽门外理论上可以克服胃食管反流的风险，因为幽门起保护屏障的作用，排除内容物反流回胃[33]。危重病人的喂养方法，以及提供肠内营养的最佳方式，仍然是讨论的主题[10]。幽门后喂养与胃残余容积显著减少有关，可以保证充足的营养供应。它被成功地用于维持肠内营养的患者，否则需要肠外营养[11]。

## 喂养早产儿的问题

在怀孕34周前出生的儿童中，胃食管反流的发生率约为22%[16, 32]。对于早产儿，胃食管反流应该被认为是一种病理现象，可以由许多生理因素促成。首先，它们包括平躺仰卧的姿势，这加强了胃液的迁移[46]。此外，导致胃食管反流的因素包括食管运动不成熟，胃排空延迟，给反流的发生更多的时间[14]。较短的食管下括约肌位于横膈膜上方而非下方，对胃内容物的屏障效果较差[42]。出生后6—12个月，食管延长，食管下括约肌深入腹腔，增强屏障作用。在发育过程中，食管下括约肌发展成熟，导致暂时性放松的减少[28]。同时，婴儿喂养的性质导致胃食管反流的频率增加。早产儿的饮食和食物的液体稠度有利于胃食管反流。此外，为了达到正常的生长，早产儿应该比大一些的孩子获得更多的卡路里。对必要热量的需求给

胃带来了很大的负担。在文献中，我们可以找到一些支持这一理论的证据，即胃排空延迟导致食管下括约肌松弛的增加，导致反流[21]。其他数据表明，婴儿反流主要是下食管括约肌功能障碍的结果，而不是排空胃的延迟[30]。也有外部因素有助于发展胃食管反流在婴儿。

一些药物，如茶碱和咖啡因，经常用于治疗早产儿呼吸暂停和支气管肺发育不良，有一些胃肠道的副作用。甲基黄嘌呤导致平滑肌松弛，胃分泌增加，可能与反流发作的增加有关。鼻胃肠管常用于喂养吸吮和吞咽反射减少或消失的婴儿。然而，有证据表明，安装鼻胃肠管的胃食管反流发作增加[9]。此外，重症监护病房常见的一些临床条件和综合征也增加了婴儿发生胃食管反流的风险。呼吸暂停、胃食管反流和支气管肺发育不良之间的关系仍然存在争议[18, 27, 29]。然而，在某些情况下，胃食管反流可能与并发症相关，如喂养问题、生长迟缓、食管炎和误吸等[20, 48]。胃食管反流患者的保守治疗仍然是一个有争议的话题。一种非药物的方法，如改变身体位置[21]，改变喂养方式，以及使用抗反流混合物喂养，目前被认为是治疗早产儿的推荐策略[22]。使用胃酸分泌抑制剂，如 $\beta_2$ -受体阻滞剂和质子泵抑制剂，与坏死性小肠结肠炎和感染的病例数量增加有关[44]。有证据表明口服多潘立酮可延长Q-T间隔[16]。因此，在开始药物治疗之前，应该仔细评估风险和收益的前景。

胃食管反流通常根据一些临床症状的发展而怀疑的，但也可以通过特殊

的诊断方法来确诊。食道24小时ph监测通常被认为是标准的诊断方法[21]，也允许检测胃酸反流的发作。然而，这种方法的一个显著的局限性是它不能检测中性回流。因此，由于胃液的酸度取决于年龄，混合饲料会缓冲胃内容物的pH值，因此，pH测定在早产儿中使用可能是错误的[42,46]。

另一种诊断胃食管反流的方法是监测多重腔内阻抗。该方法通过几个腔内电极分析食管电阻抗的变化[19, 21]。由于其检测非酸反流的特异能力，腔内阻抗监测被认为是一个敏感的诊断工具，特别是在餐后有用[25]。

在治疗早产儿胃食管反流，一个循序渐进的治疗方法被推荐。对于无临床并发症的患儿，应以保守治疗为主[35]。基于现有的数据，体位可以被认为是一种经过充分验证的、安全的治疗早产儿无并发症的胃食管反流的方法。胃食管反流的表现为左侧卧位和抬高的头端观察到减少，而在背面和右侧的位置引起反流[13]。此外，通过改变饲料，如降低摄食率或使用水解混合液，也可获得一定的好处[26]。研究发现，抗反流混合物对早产儿胃食管反流的治疗无效，且用于增稠食物团块的口香糖使一些营养物质难以吸收[45, 46]。有必要避免牛奶混合物的增稠剂与坏死性小肠结肠炎的发展之间可能存在的联系[12]。

根据许多专家的说法，喂养早产儿的目标应该是达到接近同胎龄正常胎儿生长速度的追赶增长率。大多数出生时体重极低或极低的早产儿得不到足够的营养以保证正常的发育速度，因此在住

院期间发育迟缓。在出生后限制营养“直到婴儿变得稳定”忽略了没有营养的婴儿进入代谢分解状态的理解。分解代谢不能促进正常的生长、发育，甚至不能促进恢复。在这一阶段，重要的是确定一项改善早产儿营养状况的战略，以消除与营养摄入不足有关的生长不良的负面后果。

肠外喂养和肠内营养的缺乏有许多不良后果。随着时间的推移，肠外营养与生物多样性的显著丧失和肠道微生物定植性质的变化有关[24]。在动物模型上进行的研究表明，延长肠外营养有助于肠道细菌定植的改变，微生物群的改变和坏死性小肠结肠炎的发展[23]。

在1970–1980年对早产儿进行的九项经三通喂养和胃管喂养的随机对照试验中，得出的结论是，在“喂养不耐受”或生长方面没有改善的证据，但发现胃肠道疾病和死亡的风险增加了。然而，证明死亡风险增加的研究具有不平等的基线特征，这可以解释比较组的差异：经腹喂养组的平均胎龄为27.7周，而胃喂养组的平均胎龄为28.5周。在采用经幽门喂养的一组中，儿童的阿普加评分最初很低，这被认为是一个非常不利的标准[31]。将本研究从Cochrane分析中排除后，这些组之间在死亡率、体重增加、身高、头围、坏死性小肠结肠炎和肠道穿孔方面没有发现显著差异。本研究评估了将经幽门喂养作为改善生长和肠内负荷耐受的初始策略，而未将经幽门喂养作为治疗危重早产儿胃食管反流的方法。

对于儿童合并胃食管反流的治疗，广泛的研究表明，经幽门喂养与胃底折叠术的疗效相当[17, 49]。由于经幽门喂养或胃底折叠术不影响吞咽功能，患有严重神经功能障碍的儿童因吞咽功能障碍而导致吸入性肺炎可能持续存在。对有呼吸暂停和心动过缓的新生儿进行的研究表明，与胃喂养相比，经幽门喂养可能在降低呼吸暂停和心动过缓的频率方面有一些好处[36, 39]。误吸是公认的肺损伤因素，在早产儿中广泛存在，有助于支气管肺疾病的发展[27, 52]。经幽门喂养已知可降低误吸风险，对早产儿是安全的[37, 47]。在体重极低的婴儿中，早期经幽门喂养可降低因支气管肺发育不良死亡的风险[51]。

在2020年进行的一项研究中，与胃喂养相比，经幽门喂养期间低氧血症的频率没有增加[29]。难治性胃轻瘫可能是上腹腔手术后迷走神经受损所致。在这些研究中，我们发现对于术后胃瘫患者，经幽门探针是一种安全、有效和微创的选择[33]。经幽门喂养不会导致婴儿的激素水平变化[40]。在幽门后喂养过程中肠壁穿孔的风险很小[15, 38, 43]。因此，经幽门营养是一种有效的危重患者喂养策略，消除了肠外营养并发症，降低了误吸风险。

尽早对危重患儿进行幽门后喂养，可以使开始有效的肠内营养，减少可能的胃肠道并发症，这最终有助于优化儿童的治疗质量[8]。根据各种来源，在幽门后喂养过程中使用了半元素无乳糖等渗摩尔混合物[3, 4]。根据文献，缺乏证据的基础上的可能性，使用母乳作为底物喂养，在一定程度上限制了泛光营养

的治疗潜力。在危重新生儿中安装后幽门管的适应症有：当滞流量 $\geq 6 \text{ ml/天}$ 时，不能进行胃肠内营养[3]；严重胃食管反流并有误吸风险；无创人工肺通气时发生咽气、胃胀、肠内喂养不耐受；胃动力异常或胃麻痹[4]。

## 结论

基于上述分析，在早产儿中使用幽门后喂养，如果胃喂养是不可能的，将使用肠外营养和不进行肠内喂养相关并发症的风险降到最低。经幽门喂养可减少需要人工肺通气的早产儿的误吸频率。经经幽门管喂食可作为治疗上消化道麻痹引起的肠内机能不全的一种策略。在新生儿重症监护中，经幽门喂养的方法被低估和很少使用。

## REFERENCES

- Aleksandrovich YuS, Ivanov DO, Pshenisnov KV. Cardiopulmonary resuscitation of a newborn in the delivery room. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(4): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1045-16
- Aleksandrovich YuS, Parshin EV, Pshenisnov KV. Prognozirovanie rannikh iskhodov kriticheskikh sostoyanii u novorozhdennykh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012;9(4):036–042. (In Russ.)
- Gizatullin RH, Mironov PI. Postpiloricheskaya nutritivnaya podderzhka v kompleksnom lechenii sepsisa novorozhdennykh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015;12(3):9–14. (In Russ.)
- Erpuleva YuV, Lekmanov AU, Gribakin SD, et al. Modern technologies of enteral nutrition in critically ill children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2014;4(1):80–87. (In Russ.) DOI: 10.17816/psaic18
- Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, et al. Enteral nutrition of palliative medicine for children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105–113. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED86105-113
- Ivanov DO, Aleksandrovich YuS, Oryol VI, et al. Infant mortality in the Russian Federation and influence on its dynamic factors. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(3):5–14. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED835-14

7. Ivanov DO, Derevcov VV, Serova NP, et al. Assessment of the adaptation of the body of infants born with different types of mild severity of intrauterine growth retardation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(3): 5–16. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1035-16
8. Lekmanov AU, Erpuleva JuV, Ryzhov EA, et al. Opyt primenenija postpiloricheskogo pitanija u detej v uslovijah intensivnoj terapii. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012;9(3):042–045. (In Russ.)
9. Mebelova II. Current approaches to feeding preterm infants with extremely low and very low birth weight. *Neonatologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie*. 2016;(3):72–80. (In Russ.)
10. Rahimzhanov NM, Tuleutaev TB, Temirgaliev MB, et al. Nutritional support for patients with severe traumatic brain injury. *Medicine (Almaty)*. 2018;(4):53–57. (In Russ.)
11. Agarwal RK, Jindal N. Nasojejunal and nasoduodenal tube feeding. *Indian pediatrics*. 1980;17(5): 472–475.
12. Beal J, Silverman B, Bellant J, et al. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent. *J Pediatr*. 2012;161(2): 354–356. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.054
13. Bellaïche M, Bargaoui K, Jung C, et al. Gastroesophageal reflux and sleep position of infants. A survey conducted in France by 493 pediatricians. *Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 2017;24(1): 17–23. (In French.) DOI: 10.1016/j.arcped.2016.10.019
14. Berseth CL. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants. *J Pediatr*. 1989;115(4): 646–651. DOI: 10.1016/S0022-3476(89)80302-6
15. Boros SJ, Reynolds JW. Duodenal perforation: a complication of neonatal nasojejunal feeding. *J Pediatr*. 1974;85(1): 107–108. DOI: 10.1016/s0022-3476(74)80301-x
16. Caraballo L, Molina G, Weitz D, et al. Proarrhythmic effects of domperidone in infants: a systematic review. *Farmacia Hospitalaria*. 2014;38(5):438–444. (In Spanish.) DOI: 10.7399/fh.2014.38.5.7957
17. Cheek JA, Jr, Staub GF. Nasojejunal alimentation for premature and full-term newborn infants. *J Pediatr*. 1973;82(6):955–962. DOI: 10.1016/S0022-3476(73)80424-X
18. Clark MT, Delos JB, Lake DE, et al. Stochastic modeling of central apnea events in preterm infants. *Physiological Measurement*. 2016;37(4):463–484. DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/463
19. Cresi F, Liguori SA, Maggiora E, et al. Esophageal Bolus Transit in Newborns with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Multichannel Intraluminal Impedance Study. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):238–245. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.238
20. Cresi F, Martinelli D, Maggiora E, et al. Cardiorespiratory events in infants with gastroesophageal reflux symptoms: Is there any association? *Neurogastroenterology Motil*. 2018;30(5): e13278. DOI: 10.1111/nmo.13278
21. Cresi F, Cester EA, Salvatore S, et al. Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring: A Step Towards Pediatric Reference Values. *Neurogastroenterology Motil*. 2020;26(3):370–377. DOI: 10.5056/jnm19205
22. Dahlen HG, Foster JP, Psaila K, et al. Gastro-oesophageal reflux: a mixed methods study of infants admitted to hospital in the first 12 months following birth in NSW (2000–2011). *BMC Pediatrics*. 2018;18(1):30. DOI: 10.1186/s12887-018-0999-9
23. Dahlgren AF, Pan A, Lam V, et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. *Pediatric Research*. 2019;86(1): 107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y
24. Dellagrammaticas HD, Duerden BI, Milner RD, et al. Upper intestinal bacterial flora during transpyloric feeding. *Arch Dis Child*. 1983;58(2):115–119. DOI: 10.1136/adc.58.2.115
25. Dermishi E, Mackie C, Kigozi P, et al. Antacid therapy for gastroesophageal reflux in preterm infants: a systematic review. *BMJ Pediatr Open*. 2018;2(1): e000287. DOI: 10.1136/bmjpo-2018-000287
26. Esposito C, Roberti A, Turra F, et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review. *Pediatric Health Med Ther*. 2015;6:1–8. DOI: 10.2147/PHMT.S46250
27. Farhath S, He Z, Nakhla T, et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2008;121(2):253–259. DOI: 10.1542/peds.2007-0056
28. Ferguson TD. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):167–177. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.015
29. Jensen EA, Zhang H, Feng R, et al. Individualising care in severe bronchopulmonary dysplasia: a series of N-of-1 trials comparing transpyloric and gastric feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):399–404. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317148
30. Kwatra NS, Shalaby-Rana E, Andrich MP, et al. Gastric emptying of milk in infants and children up to 5 years of age: normative data and influencing factors. *Pediatric Radiology*. 2020;50(5): 689–697. DOI: 10.1007/s00247-020-04614-3
31. Laing IA, Lang MA, Callaghan O, et al. Nasogastric compared with nasoduodenal feeding in low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 1986;61(2): 138–141. DOI: 10.1136/adc.61.2.138

32. Leung AK, Hon KL, Gastroesophageal reflux in children: an updated review. *Drugs Context.* 2019;8:212591. DOI: 10.7573/dic.212591
33. Liang GG, Zhang QK, Zhang GX, et al. Therapeutic effect of a temporary transpyloric stent in refractory post-surgical gastroparesis: a case report. *BMC Surg.* 2019;19(1):27. DOI: 10.1186/s12893-019-0490-z
34. Lopez RN, Lemberg DA. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines. *Med J Aust.* 2020;212(1):40–44. DOI: 10.5694/mja2.50447
35. Malcolm WF, Gantz M, Martin RJ, et al. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):22–27. DOI: 10.1542/peds.2007-0381
36. Malcolm WF, Smith PB, Mears S, et al. Transpyloric tube feeding in very low birthweight infants with suspected gastroesophageal reflux: impact on apnea and bradycardia. *J Perinatol.* 2009;29(5):372–375. DOI: 10.1038/jp.2008.234
37. Manzar S. Transpyloric feeds and bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 2019;39(10):1327. DOI: 10.1038/s41372-019-0465-z
38. McAlister WH, Siegel MJ, Shackelford GD, et al. Intestinal perforations by tube feedings in small infants: clinical and experimental studies. *AJR Am J Roentgenol.* 1985;145(4):687–691. DOI: 10.2214/ajr.145.4.687
39. McGuire W, McEwan P. Systematic review of transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(3):F245–F248. DOI: 10.1136/adc.2002.022459
40. Milner RD, Minoli I, Moro G, et al. Growth and metabolic and hormonal profiles during transpyloric and nasogastric feeding in preterm infants. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70(1):9–13. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1981.tb07165.x
41. Omari TI, Miki K, Davidson G, et al. Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants. *Gut.* 1997;40(3):370–375. DOI: 10.1136/gut.40.3.370
42. Palla MR, Harohalli S, Crawford TN, et al. Progression of Gastric Acid Production in Preterm Neonates: Utilization of *In vitro* Method. *Front Pediatr.* 2018;6:211. DOI: 10.3389/fped.2018.00211
43. Raine PA, Goel KM, Young DG, et al. Pyloric stenosis and transpyloric feeding. *Lancet.* 1982;2(8302):821–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92710-6
44. Rhee CJ, da Costa CS, Austin T, et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatric Res.* 2018;84(5):602–610. DOI: 10.1038/s41390-018-0141-6
45. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516–554. DOI: 10.1097/MPG.00000000000001889
46. Rybak A, Pesce M, Thapar N, et al. Gastro-Esophageal Reflux in Children. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1671. DOI: 10.3390/ijms18081671
47. Shimokaze T, Yamamoto K, Miyamoto Y, et al. Acute respiratory effect of transpyloric feeding for respiratory exacerbation in preterm infants. *J Perinat Med.* 2020;49(3):383–387. DOI: 10.1515/jpm-2020-0243
48. Sole ML, Talbert SR, Rathbun KP, et al. Is α-Amylase an Important Biomarker to Detect Aspiration of Oral Secretions in Ventilated Patients? *Crit Care Explor.* 2020;2(7):e0159. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000159
49. Stone B, Hester G, Jackson D, et al. Effectiveness of Fundoplication or Gastrojejunostomy in Children with Neurologic Impairment. *Hosp Pediatr.* 2017;7(3):140–148. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0126
50. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
51. Wallenstein MB, Brooks C, Kline TA, et al. Early transpyloric vs gastric feeding in preterm infants: a retrospective cohort study. *J Perinatol.* 2019;39(6):837–841. DOI: 10.1038/s41372-019-0372-3
52. Weitzendorfer M, Antoniou SA, Schredl P, et al. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux. *Laryngoscope.* 2020;130(7):1780–1786. DOI: 10.1002/lary.28320

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Пшениснов К.В. Сердечно-легочная реанимация новорожденного в родильном зале // Педиатр. 2019. Т. 10, № 4. С. 5–16. DOI: 10.17816/PED1045-16
- Александрович Ю.С., Паршин Е.В., Пшениснов К.В., и др. Прогнозирование ранних исходов критических состояний у новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. 9, № 4. С. 036–042.
- Гизатуллин Р.Х., Миронов П.И. Постпилорическая нутритивная поддержка в комплексном лечении сепсиса новорожденных // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 3. С. 9–14.

4. Ерпулева Ю.В., Лекманов А.У., Грибакин С.Д., и др. Современные технологии энтерального питания у тяжелобольных детей // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2014. Т. 4, № 1. С. 80–87. DOI: 10.17816/psaic18
5. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей // Педиатр. 2017. Т. 8, № 6. С. 105–113. DOI: 10.17816/PED86105-113
6. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орёл В.И., и др. Младенческая смертность в Российской Федерации и факторы, влияющие на ее динамику // Педиатр. 2017. Т. 8, № 3. 5–14. DOI: 10.17816/PED835-14
7. Иванов Д.О., Деревцов В.В., Серова Н.П., и др. Оценка адаптации организма младенцев, рожденных с разными типами легкой степени тяжести замедления внутриутробного роста // Педиатр. 2019. Т. 10, № 3. С. 5–16. DOI: 10.17816/PED1035-16
8. Лекманов А.У., Ерпулева Ю.В., Рыжков Е.А., и др. Опыт применения постпилорического питания у детей в условиях интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2012. Т. 9, № 3. С. 042–045.
9. Мебелова И.И. Современные подходы к энтеральному питанию недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2016. № 3. С. 72–80.
10. Рахимжанов Н.М., Тулеутаев Т.Б., Темиргалиев М.Б., и др. Нутритивная поддержка больных с тяжелой черепно-мозговой травмой // Медицина (Алматы). 2018. № 4. С. 53–57.
11. Agarwal R.K., Jindal N. Nasojejunal and nasoduodenal tube feeding // Indian Pediatr. 1980. Vol. 17, No. 5. P. 472–475.
12. Beal J., Silverman B., Bellant J., et al. Late onset necrotizing enterocolitis in infants following use of a xanthan gum-containing thickening agent // J Pediatr. 2012. Vol. 161, No. 2. P. 354–356. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.03.054
13. Bellaïche M., Bargaoui K., Jung C., et al. Reflux gastro-œsophagien et position de couchage des nourrissons. Enquête de pratique menée en France auprès de 493 pédiatres // Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie. 2017. Vol. 24, No. 1. P. 17–23 (In French). DOI: 10.1016/j.arcped.2016.10.019
14. Berseth C.L. Gestational evolution of small intestine motility in preterm and term infants // The Journal of pediatrics. 1989. Vol. 115, No. 4. P. 646–651. DOI: 10.1016/S0022-3476(89)80302-6
15. Boros S.J., Reynolds J.W. Duodenal perforation: a complication of neonatal nasojejunal feeding // J Pediatr. 1974. Vol. 85, No. 1. P. 107–108. DOI: 10.1016/s0022-3476(74)80301-x
16. Caraballo L., Molina G., Weitz D., et al. Revisión Sistemática de la evidencia de efectos proarrítmicos de domperidona en infants // Farmacia Hospitalaria. 2014. Vol. 38, No. 5. P. 438–444. (In Spanish) DOI: 10.7399/fh.2014.38.5.7957
17. Cheek J.A., Staub G.F. Nasojejunal alimentation for premature and full-term newborn infants // J Pediatr. 1973. Vol. 82, No. 6. P. 955–962. DOI: 10.1016/S0022-3476(73)80424-X
18. Clark M.T., Delos J.B., Lake D.E., et al. Stochastic modeling of central apnea events in preterm infants // Physiological measurement. 2016. Vol. 37, No. 4. P. 463–484. DOI: 10.1088/0967-3334/37/4/463
19. Cresi F., Liguori S.A., Maggiora E., et al. Esophageal Bolus Transit in Newborns with Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms: A Multichannel Intraluminal Impedance Study // Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2015. Vol. 18, No. 4. P. 238–245. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.238
20. Cresi F., Martinelli D., Maggiora E., et al. Cardiorespiratory events in infants with gastroesophageal reflux symptoms: Is there any association? // Neurogastroenterology Motil. 2018. Vol. 30, No. 5. P. e13278. DOI: 10.1111/nmo.13278
21. Cresi F., Cester E.A., Salvatore S., et al. Multichannel Intraluminal Impedance and pH Monitoring: A Step Towards Pediatric Reference Values // Neurogastroenterology Motil. 2020. Vol. 26, No. 3. P. 370–377. DOI: 10.5056/jnm19205
22. Dahlen H.G., Foster J.P., Psaila K., et al. Gastro-oesophageal reflux: a mixed methods study of infants admitted to hospital in the first 12 months following birth in NSW (2000–2011) // BMC pediatrics. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 30. DOI: 10.1186/s12887-018-0999-9
23. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V., et al. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition // Pediatric Research. 2019. Vol. 86, No. 1. P. 107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y
24. Dellagrammaticas H.D., Duerden B.I., Milner R.D., et al. Upper intestinal bacterial flora during transpyloric feeding // Arch Dis Child. 1983. Vol. 58, No. 2. P. 115–119. DOI: 10.1136/adc.58.2.115
25. Dermish E., Mackie C., Kigozi P., et al. Antacid therapy for gastroesophageal reflux in preterm infants: a systematic review // BMJ Pediatr Open. 2018. Vol. 2, No. 1. P. e000287. DOI: 10.1136/bmjpo-2018-000287
26. Esposito C., Roberti A., Turra F., et al. Management of gastroesophageal reflux disease in pediatric patients: a literature review // Pediatric Health Med Ther. 2015. Vol. 6. P. 1–8. DOI: 10.2147/PHMTS46250

27. Farhath S., He Z., Nakhla T., et al. Pepsin, a marker of gastric contents, is increased in tracheal aspirates from preterm infants who develop bronchopulmonary dysplasia // Pediatrics. 2008. Vol. 121, No. 2. P. 253–259. DOI: 10.1542/peds.2007-0056
28. Ferguson T.D. Gastroesophageal Reflux: Regurgitation in the Infant Population // Crit Care Nurs Clin North Am. 2018. Vol. 30, No. 1. P. 167–177. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.015
29. Jensen E.A., Zhang H., Feng R., et al. Individualising care in severe bronchopulmonary dysplasia: a series of N-of-1 trials comparing transpyloric and gastric feeding // Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition. 2020. Vol. 105, No. 4. P. 399–404. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317148
30. Kwatra N.S., Shalaby-Rana E., Andrich M.P., et al. Gastric emptying of milk in infants and children up to 5 years of age: normative data and influencing factors // Pediatric radiology. 2020. Vol. 50, No. 5. P. 689–697. DOI: 10.1007/s00247-020-04614-3
31. Laing I.A., Lang M.A., Callaghan O., et al. Nasogastric compared with nasoduodenal feeding in low birth-weight infants // Arch Dis Child. 1986. Vol. 61, No. 2. P. 138–141. DOI: 10.1136/adc.61.2.138
32. Leung A.K., Hon K.L. Gastroesophageal reflux in children: an updated review // Drugs Context. 2019. Vol. 8. P. 212591. DOI: 10.7573/dic.212591
33. Liang G.G., Zhang Q.K., Zhang G.X., et al. Therapeutic effect of a temporary transpyloric stent in refractory post-surgical gastroparesis: a case report // BMC Surg. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 27. DOI: 10.1186/s12893-019-0490-z
34. Lopez R.N., Lemberg D.A. Gastro-oesophageal reflux disease in infancy: a review based on international guidelines // Med J Aust. 2020. Vol. 212, No. 1. P. 40–44. DOI: 10.5694/mja2.50447
35. Malcolm W.F., Gantz M., Martin R.J., et al. Use of medications for gastroesophageal reflux at discharge among extremely low birth weight infants // Pediatrics. 2008. Vol. 121, No. 1. P. 22–27. DOI: 10.1542/peds.2007-0381
36. Malcolm W.F., Smith P.B., Mears S., et al. Transpyloric tube feeding in very low birthweight infants with suspected gastroesophageal reflux: impact on apnea and bradycardia // J Perinatol. 2009. Vol. 29, No. 5. P. 372–375. DOI: 10.1038/jp.2008.234
37. Manzar S. Transpyloric feeds and bronchopulmonary dysplasia // J Perinatol. 2019. Vol. 39, No. 10. P. 1327. DOI: 10.1038/s41372-019-0465-z
38. McAlister W.H., Siegel M.J., Shackelford G.D., et al. Intestinal perforations by tube feedings in small infants: clinical and experimental studies // AJR Am J Roentgenol. 1985. Vol. 145, No. 4. P. 687–691. DOI: 10.2214/ajr.145.4.687
39. McGuire W., McEwan P. Systematic review of transpyloric versus gastric tube feeding for preterm infants // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004. Vol. 89, No. 3. P. F245–F248. DOI: 10.1136/adc.2002.022459
40. Milner R.D., Minoli I., Moro G., et al. Growth and metabolic and hormonal profiles during transpyloric and nasogastric feeding in preterm infants // Acta Paediatr Scand. 1981. Vol. 70, No. 1. P. 9–13. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1981.tb07165.x
41. Omari T.I., Miki K., Davidson G., et al. Characterisation of relaxation of the lower oesophageal sphincter in healthy premature infants // Gut. 1997. Vol. 40, No. 3. P. 370–375. DOI: 10.1136/gut.40.3.370
42. Palla M.R., Harohalli S., Crawford T.N., et al. Progression of Gastric Acid Production in Preterm Neonates: Utilization of *In vitro* Method // Front Pediatr. 2018. Vol. 6. P. 211. DOI: 10.3389/fped.2018.00211
43. Raine P.A., Goel K.M., Young D.G., et al. Pyloric stenosis and transpyloric feeding // Lancet. 1982. Vol. 2, No. 8302. P. 821–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(82)92710-6
44. Rhee C.J., da Costa C.S., Austin T., et al. Neonatal cerebrovascular autoregulation // Pediatric Res. 2018. Vol. 84, No. 5. P. 602–610. DOI: 10.1038/s41390-018-0141-6
45. Rosen R., Vandenplas Y., Singendonk M., et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018. Vol. 66, No. 3. P. 516–554. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001889
46. Rybak A., Pesce M., Thapar N., et al. Gastro-Esophageal Reflux in Children // Int J Mol Sci. 2017. Vol. 18, No. 8. P. 1671. DOI: 10.3390/ijms18081671
47. Shimokaze T., Yamamoto K., Miyamoto Y., et al. Acute respiratory effect of transpyloric feeding for respiratory exacerbation in preterm infants // J Perinat Med. 2020. Vol. 49, No. 3. P. 383–387. DOI: 10.1515/jpm-2020-0243
48. Sole M.L., Talbert S.R., Rathbun K.P., et al. Is  $\alpha$ -Amylase an Important Biomarker to Detect Aspiration of Oral Secretions in Ventilated Patients? Crit Care Explor. 2020. Vol. 2, No. 7. P. 1–5. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000159
49. Stone B., Hester G., Jackson D., et al. Effectiveness of Fundoplication or Gastrojejunal Feeding in Children with Neurologic Impairment // Hosp Pediatr. 2017. Vol. 7, No. 3. P. 140–148. DOI: 10.1542/hpeds.2016-0126
50. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // Am J Gastroenterol. 2006. Vol. 101, No. 8. P. 1900–1920. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x

51. Wallenstein M.B., Brooks C., Kline T.A., et al. Early transpyloric vs gastric feeding in preterm infants: a retrospective cohort study // *J Perinatol.* 2019. Vol. 39, No. 6. P. 837–841. DOI: 10.1038/s41372-019-0372-3
52. Weitzendorfer M., Antoniou S.A., Schredl P., et al. Pepsin and oropharyngeal pH monitoring to diagnose patients with laryngopharyngeal reflux // *Laryngoscope.* 2020. Vol. 130, No. 7. P. 1780–1786. DOI: 10.1002/lary.28320

◆ Information about the authors

Oleg G. Smirnov – Postgraduate student, Department of Anesthesiology and Reanimatology. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia. E-mail: dr.smirnov@list.ru.

Vladimir I. Gorbachev – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia. E-mail: gorbachevvi@ya.ru.

Natalia G. Aleinikova – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia. E-mail: natal1972@mail.ru.

◆ Информация об авторах

Олег Геннадьевич Смирнов – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия. E-mail: dr.smirnov@list.ru.

Владимир Ильич Горбачев – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск. E-mail: gorbachevvi@ya.ru.

Наталья Геннадьевна Алейникова – канд. мед. наук, ассистент. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия. E-mail: natal1972@mail.ru.



# НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12469-81>

## ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ III ТИПА, СИНДРОМ САНФИЛИППО

© В.Н. Горбунова<sup>1</sup>, Н.В. Бучинская<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Диагностический центр (медицинско-генетический), Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 69–81. <https://doi.org/10.17816/PED12469-81>

Поступила: 15.06.2021

Одобрена: 19.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

Обзор посвящен клинической, биохимической и молекулярно-генетической характеристике аутосомно-рецессивного мукополисахаридоза III типа, или синдрома Санфилиппо. Это генетически гетерогенная группа редких, но сходных по характеру течения заболеваний, обусловленных дефицитом одного из четырех лизосомных ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата. Все типы мукополисахаридоза III типа характеризуются тяжелой дегенерацией центральной нервной системы в сочетании с мягкими соматическими проявлениями, что объясняется накоплением высоких концентраций гепарансульфата в лизосомах различных клеток, в том числе и центральной нервной системы. Первичный биохимический дефект при самом распространенном типе мукополисахаридоза IIIA, встречающийся с частотой 1 : 10<sup>5</sup> и составляющий около 60 % всех случаев заболевания, – это недостаточность гепаран-N-сульфатазы, или сульфамидазы. Мукополисахаридоз типа IIIB встречается в 2 раза реже и составляет около 30 % всех случаев синдрома Санфилиппо. Он обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене лизосомной α-N-ацетилглюкозамиnidазы. Мукополисахаридоз IIIC и IIID составляют 4 и 6 % и встречаются с частотой 0,7 и 1,0 : 10<sup>6</sup> соответственно. Причиной мукополисахаридоза IIIC являются инактивирующие мутации в гене мембранных связанных лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозамиnid-N-ацетилтрансферазы, или N-ацетилтрансферазы. В основе мукополисахаридоза IIID лежит недостаточность лизосомной N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы. Обсуждается роль экспериментальных моделей в изучении биохимических основ патогенеза синдрома Санфилиппо и разработке различных терапевтических подходов. Рассматривается возможность неонатального скрининга, ранней диагностики, профилактики и патогенетической терапии этих тяжелых лизосомных болезней. В качестве примера представлен клинический случай диагностики и лечения ребенка с мукополисахаридозом типа IIIB.

**Ключевые слова:** обзор; лизосомные болезни накопления; мукополисахаридоз III типа; патогенез; диагностика; терапия.

## LYSOSOMAL STORAGE DISEASES. MUCOPOLYSACCHARIDOSIS TYPE III, SANFILIPPO SYNDROME

© Victoria N. Gorbunova<sup>1</sup>, Natalia V. Buchinskaia<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia

For citation: Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases. Mucopolysaccharidosis type III, Sanfilippo syndrome. Pediatrician (St. Petersburg). 2021;12(4):69-81. <https://doi.org/10.17816/PED12469-81>

Received: 15.06.2021

Revised: 19.07.2021

Accepted: 27.08.2021

The review describes the clinical, biochemical and molecular genetic characteristics of autosomal recessive mucopolysaccharidosis type III, or Sanfilippo syndrome. This is a genetically heterogeneous group of rare, but similar in nature, diseases caused by a deficiency of one of the four lysosomal enzymes involved in the degradation of heparan sulfate. All types of mucopolysaccharidosis III are characterized by severe degeneration of the central nervous system in combination with mild somatic manifestations, which is explained by the accumulation of high concentrations of heparan sulfate in the lysosomes of various cells, including the central nervous system. The primary biochemical defect in the most common type of mucopolysaccharidosis IIIA, occurring with a frequency of 1 : 10<sup>5</sup> and presented in 60% of all cases of the disease, is heparan-N-sulfatase, or sulfamidase deficiency. Mucopolysaccharidosis IIIB type

occurs twice less often and accounts for about 30% of all cases of Sanfilippo syndrome. It is caused by the presence of inactivating mutations in the lysosomal  $\alpha$ -N-acetylglucosaminidase gene. Mucopolysaccharidosis IIIC and IID are 4% and 6%, and occur at frequencies of 0.7 and 1.0 :  $10^6$ . Mucopolysaccharidosis IIIC is caused by inactivating mutations in the gene of membrane-bound lysosomal acetyl-CoA: $\alpha$ -glucosaminid-N-acetyltransferase, or N-acetyltransferase. Mucopolysaccharidosis IID is based on the deficiency of lysosomal N-acetylglucosamine-6-sulfatase. The role of experimental models in the study of the biochemical basis of the pathogenesis of Sanfilippo syndrome and the development of various therapeutic approaches are discussed. The possibility of neonatal screening, early diagnosis, prevention and pathogenetic therapy of these severe lysosomal diseases are considered. As an example, a clinical case of diagnosis and treatment of a child with type IIIB mucopolysaccharidosis is presented.

**Keywords:** review; lysosomal storage disorders; mucopolysaccharidosis type III; pathogenesis; diagnostics; therapy.

В предыдущих номерах журнала была представлена общая классификация лизосомных болезней накопления [2] и более подробная характеристика мукополисахаридозов (МПС) I и II типов [4]. В настоящей статье мы продолжим описание МПС и представим характеристику МПС III типа, или синдрома Санфилиппо. Это генетически гетерогенная группа МПС, состоящая из четырех autosomно-рецессивных заболеваний IIIA, IIIB, IIIC и IIID типов. Все они обусловлены дефицитом разных лизосомных ферментов, участвующих в деградации гепарансульфата. Первичным биохимическим дефектом при типе МПС IIIA является недостаточность гепаран-N-сульфатазы, или сульфамидазы [1, 3, 14]. МПС IIIB типа обусловлен присутствием инактивирующих мутаций в гене лизосомной  $\alpha$ -N-ацитилглюкозаминидазы [53, 54]. Причиной МПС IIIC типа являются инактивирующие мутации в гене мембранны-связанной лизосомной ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацицитрансферазы, или N-ацицитрансферазы [21]. В основе МПС IIID лежит недостаточность лизосомной N-ацитилглюкозамин-6-сульфатазы [24].

МПС IIIA встречается с частотой 1 : 100 000 и составляет около 60 % всех случаев заболевания. Второй по частоте (1 : 200 000) — МПС IIIB. Он составляет около 30 % всех случаев синдрома Санфилиппо. МПС IIIC и IIID составляют 4 и 6 % соответственно и встречаются с частотой 0,7 и 1,0 :  $10^6$  [6].

### Клиника и эпидемиология

Болезнь характеризуется тяжелой дегенерацией центральной нервной системы в сочетании с мягкими соматическими проявлениями. При рождении дети не имеют аномалий, и в отличие от других форм МПС, грыжи у них редко присутствуют. Уже на втором году жизни может наблюдаться небольшая задержка психического развития, которой редко придают диагностическое значение. Обычно болезнь дебютирует в возрасте 2–6 лет изменением поведения в виде гиперактивности, агрессивности,

выраженной задержки психического и речевого развития, нарушением сна в сочетании с относительно мягкими соматическими особенностями — широкими густыми бровями (возможен синофриз), жесткими волосами, гирсутизмом, умеренной гепатосplenомегалией, минимальными изменениями клапанов сердца и частыми инфекциями ЛОР-органов [7]. Наиболее ярко особенности фенотипа проявляются у светловолосых детей, имеющих, как правило, густые, темные брови. При развернутой клинической картине синдром Санфилиппо проявляется прогрессирующей деменцией, гиперактивностью с чертами агрессивного поведения, тяжелыми нарушениями сна (ночной сон менее 2 ч), прогрессирующей нейросенсорной тугоухостью, мягкими скелетными аномалиями, характеризующимися рентгенографически двояковыпуклой формой позвонков, толстым сводом черепа, гидроцефалией, сопровождающейся вентрикуломегалией, а также возможным развитием некроза головки бедренной кости. На компьютерной томографии отмечают признаки атрофии коры головного мозга. У больных редко развивается самостоятельная речь, а иногда она полностью отсутствует. По мере развития заболевания умственная отсталость прогрессирует, больные утрачивают приобретенные ранее навыки, у большинства из них появляются судороги. К 6–10 годам развивается тяжелая деградация с потерей социальных навыков и возможности самообслуживания. На терминальной стадии болезни наблюдаются снижение двигательной активности вплоть до полной обездвиженности, кахексия, отсутствие реакции на окружающее. Летальный исход наступает во второй или третьей декаде жизни от прогрессирующей энцефалопатии [5, 6, 11].

В литературе можно найти описание взрослых пациентов с мягкими формами МПС III с легкими когнитивными нарушениями и даже с нормальным интеллектом. Так, из трех экспертных центров по лизосомным болезням накопления были отобраны 12 пациентов с МПС III (11 — с МПС IIIA

и 1 — с МПС ШВ), у которых средний возраст постановки диагноза составил 43 года [35]. В этой группе больных основными проявлениями в дебюте заболевания были в двух случаях дистрофия сетчатки, по одному — кардиомиопатия и снижение интеллекта, часть пациентов были выявлены по результатам семейного скрининга. В 9 из 12 случаев не было диагностировано нарушение когнитивных функций, в среднем, к возрасту 47 лет (от 19 до 74 лет).

При всех типах МПС III наблюдается накопление высоких концентраций гепарансульфата в лизосомах практически всех клеток организма. Этим объясняется одновременное вовлечение в патологический процесс многих систем, органов и тканей больного, а также сходный характер течения различных генетических вариантов синдрома Санфилиппо. Характерным диагностическим признаком всех типов МПС III является повышенная экскреция с мочой гепарансульфата и других гликозаминогликанов (ГАГ). При этом часто отмечаются случаи ложноотрицательных результатов при определении ГАГ в моче, что требует повторного анализа экскреции ГАГ и проведения ферментной диагностики при соответствующей клинической картине [15]. Ранняя диагностика МПС III основана на исследовании сочетания клинических и биохимических проявлений заболевания [21]. Однако наиболее объективный дифференциальный диагноз различных типов синдрома Санфилиппо возможен только с привлечением данных биохимического и молекулярно-генетического анализа.

Наибольшая частота синдрома Санфилиппо зарегистрирована в Германии и Нидерландах — 1 : 20 000 и 1 : 24 000 соответственно [11, 39, 46]. Из 73 изученных в Нидерландах больных МПС III около половины имели форму IIIA, 30 % — IIIB и 19 % — IIIC. В Австралии частота заболевания составляет 1 : 56 000–58 000 новорожденных [49]. В других популяциях частота синдрома Санфилиппо не превышает 1 : 300 000 новорожденных [32].

Синдром Санфилиппо А является самым тяжелым и наиболее распространенным типом МПС III [6]. Для него характерно более раннее начало заболевания с быстрым прогрессированием симптомов и меньшей продолжительностью жизни. Тип В клинически считается наиболее полиморфным из всех МПС III. Синдром Санфилиппо С по тяжести течения занимает промежуточное положение между МПС IIIA и IIIB. Эта более редкий тип заболевания. Частота МПС IIIC в Австралии, Нидерландах и Португалии оценивается как 0,07, 0,12 и 0,21 на 100 000 новорожденных соответственно [22]. Синдром Санфилиппо D является самым редким типом МПС III.

### Биохимические основы патогенеза МПС III

Сульфамида, дефектная при МПС IIIA, — это первый фермент, участвующий в деградации гепарансульфата. Его функцией является отщепление сульфата от аминогруппы терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата [29]. В результате образуются  $\alpha$ -глюкозаминидные остатки, отделение которых осуществляется в два этапа. Сначала происходит их N-ацетилирование в присутствии ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, дефицитной при МПС III. Затем эти остатки гидролизуются под действием  $\alpha$ -N-ацетилглюкозаминидазы, отсутствующей у больных МПС IIIB. При типе заболевания IIID дефектной оказывается N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, участвующая в высвобождении сульфата из N-ацетилглюкозамин-6-сульфатных связей в гепарансульфат-производных олигосахарах. Зрелая сульфамида состоит из 482 аминокислот и содержит 5 потенциальных сайтов N-гликозилирования.

Альфа-N-ацетилглюкозаминидаза, дефектная при МПС IIIB, катализирует отщепление терминального N-ацетилглюкозамина в молекуле гепарансульфата. Зрелый белок с молекулярной массой около 80 кД состоит из 720 аминокислот [54].

Основная функция дефектной при МПС IIIIC ацетил-КоА: $\alpha$ -глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, которая называется также N-ацетилтрансферазой, состоит в ацетилировании аминогруппы терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата после десульфатирования сульфамидазой и перед его гидролизом альфа-N-ацетилглюкозаминидазой. Это единственный лизосомный фермент, не выполняющий функции гидrolазы. Реакция может быть разделена на две части: ацетилирование ферmenta и перенос ацетильной группы на глюкозамин. В этой реакции ацетил-коэнзим A (ацетил-КоА) является донором ацетильной группы, однако мало вероятно, что этот кофактор может устойчиво существовать в кислой и гидролитической среде лизосом. N-ацетилтрансфераза обеспечивает возможность использования клетками при деградации гепарансульфата цитоплазматического кофактора без переноса интактной молекулы через лизосомную мембрану. При этом субстрат и кофактор разделены лизосомной мембранный. Мембранные ассоциированные белки трудно получать в чистом виде. Предполагается, что N-ацетилтрансфераза — это димер, состоящий из двух субъединиц с молекулярной массой 120 кД, содержащих аспарагин-связанные олигосахариды [21]. При этом только одна из этих субъединиц обладает каталитическими свойствами. N-ацетилтрансфераза

не имеет структурного сходства с какими-либо другими известными прокариотическими или эукариотическими ацетилтрансферазами. Предполагается, что фермент принадлежит к новому структурному классу белков, которые способны транспортировать активированные ацетильные остатки через клеточную мембрану. Это трансмембранный белок с предположительной молекулярной массой 73 кД, состоящий из 656 аминокислот, включая N-терминальный сигнальный пептид. Белок содержит 4 сайта N-гликозилирования и 11 трансмембранных доменов. В соответствии с топологическим моделированием N-терминальный участок этого белка находится внутри лизосомы, а C-терминальный — в цитоплазме.

Лизосомная N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, недостаточность которой лежит в основе МПС IIIД, катализирует отщепление сульфата от 6-го углеродного атома терминального остатка глюкозамина в молекуле гепарансульфата [30]. Хотя N-ацетилглюкозамин-6-сульфат входит в состав не только гепарансульфата, но и кератансульфата, при данном заболевании нарушена деградация только гепарансульфата, так как  $\beta$ -гексозаминидаза А обходит блок в деградации кератансульфата. Выделение и очистка N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы из печени человека позволили определить структуру фермента и его катализические свойства [24]. Идентифицированы 4 изоформы фермента, предположительно различающиеся по характеру процессинга большой субъединицы. N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза с молекулярной массой 72 кД имеет гомологию со стероидными сульфатазами [40]. Фермент содержит несколько сайтов N-гликозилирования и гидрофильный район, богатый основными аминокислотами, в котором может быть локализован внутренний сайт протеолитического расщепления. При процессинге первичный белковый продукт гена расщепляется на две субъединицы — N-терминальную с молекулярной массой 32 кД и C-терминальную — 48 кД.

#### **Картирование и идентификация генов *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* и *GNS***

Полноразмерная кДНК гена сульфамидазы (*SGSH*) была изолирована из тканеспецифической библиотеки генов почек человека с помощью синтезированных олигонуклеотидных зондов [43]. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* ген *SGSH* картирован в области 17q25.3. Он состоит из 8 экзонов, расположенных на площади 11 кб геномной ДНК [28]. Ген *SGSH* экспрессируется во всех тканях с образованием трех альтернативно спlicingющихся транскриптов размерами 3,1; 4,3 и 7,1 кб.

Полноразмерная кДНК гена альфа-N-ацетилглюкозаминидазы (*NAGLU*) была изолирована из различных тканеспецифических библиотек генов человека с помощью синтезированных олигонуклеотидных зондов [48, 54]. Ген *NAGLU* расположен в области 17q21.2. Он состоит из 6 экзонов, расположенных на площади 8,3 кб геномной ДНК.

Полногеномное сканирование, проведенное с использованием равномерно распределенных по всем хромосомам цитогенетических индексных маркеров в 31 семье из 10 разных стран, в которых всего было 44 больных синдромом Санфилиппо С, показало, что ген *HGSNAT* лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы локализован в хромосоме 8 [10]. Методом позиционного клонирования из интервала в 2,6 см (сантиМорган), расположенного между двумя ближайшими маркерами, окружающими искомый ген, была выделена кодирующая последовательность, которую авторы назвали *TMEM76* [48]. При проведении протеомных исследований мышиных белков лизосомной мембраны был идентифицирован неизвестный белок, гомологичный белку человека, кодируемому геном *TMEM76* [21]. Была изолирована полноразмерная экспрессирующаяся последовательность *Tmem76*, кодирующая этот неизвестный мышевидный белок. При введении мышевой последовательности *Tmem76* в культурируемые фибробласты больных МПС IIIС наблюдали коррекцию присущего клеткам больных энзиматического дефекта. Таким образом было доказано, что *Tmem76* выполняет функции лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, а гены *TMEM76* и *HGSNAT* идентичны друг другу. Экспрессирующаяся мышевидная последовательность *Tmem76* была использована в качестве зонда для скрининга тканеспецифических библиотек генов человека и изоляции полноразмерной кДНК. Ген *HGSNAT* локализован в области 8p11.1 и содержит 18 экзонов [21]. Он повсеместно экспрессируется с образованием двух типов мРНК размерами 4,5 и 2,1 кб и альтернативно сплайсируется с образованием делетированной изоформы белка, не имеющей 64 аминокислот в трансмембранных доменах 3 и 4 за счет альтернативного вырезания из мРНК экзонов 9 и 10 [48]. Эта изоформа белка, по-видимому, каталитически неактивна.

С использованием данных по аминокислотной последовательности N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы были сконструированы олигонуклеотидные зонды, с помощью которых была изолирована кДНК гена *G6S* (в дальнейшем названного *GNS*) из тканеспецифической библиотеки генов печени человека [40]. Изолированная кДНК была исполь-

зована в качестве зонда для картирования гена *GNS* в области 12q14 методом гибридизации *in situ* [38]. В дальнейшем данные были подтверждены методом соматической гибридизации. Ген *GNS* содержит 14 экзонов.

#### **Мутации в генах *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* и *GNS***

У больных МПС IIIА чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации в гене *SGSH* [16, 43]. Среди них замена R245H является наиболее частой и была неоднократно идентифицирована в разных популяциях [14]. Ее частота у больных синдромом Санфилиппо А в Австралии составляет 31 %, в США — 19 %, в Нидерландах превышает 50 % [34, 41]. В европейских популяциях наблюдаются различия по спектру и частотам мутаций в гене *SGSH* [49]. Так, частота мутации R245H у немецких больных достигает 35 %, в то время как у польских больных она обнаруживается только в 3 % случаев. Миссенс-мутация R74C, изменяющая эволюционно-консервативную аминокислоту в активном сайте сульфамидазы, составляет 56 % среди всех мутантных аллелей у больных польского происхождения и только 21 % мутантных аллелей у больных из Германии. В Италии частой является замена S66W, которая составляет 33 % среди всех мутантных аллелей гена *SGSH* [18]. Все 6 больных из Сардинии имели эту мутацию, причем у 5 из них она находилась в гомозиготном состоянии, что указывает на ее происхождение от общего предка. Мутации, встречающиеся с высокими частотами в различных популяциях, такие как R245H, Q380R, S66W, 1080delC, ассоциированы с классическим тяжелым фенотипом [45, 46]. В то же время мутация S298P в гомозиготном или компаунд-гетерозиготном состоянии чаще присутствует у больных с более мягким течением МПС IIIА с длительным сохранением психомоторных функций и большей продолжительностью жизни.

У больных МПС IIIВ чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации в гене *NAGLU*. Частой миссенс-мутацией оказывается замена аргинина на цистein в 674-м положении фермента [50, 55]. Описаны также мутации с преждевременной терминацией трансляции — нонсенс-типа и небольшие делеции и инсерции, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания. Две мутации — R643C, ассоциированная с более мягким клиническим фенотипом, и R297X вместе составляют около 20 % всех мутантных аллелей у датских больных. Каждая из четырех мутаций — R297X, P521L, R565W и R626X — у австралийских больных встречается с частотами около 6 %. Синдром Санфилиппо В —

наиболее частый тип МПС III в Португалии [33]. Это объясняется распространением в этой популяции за счет «эффекта основателя» миссенс-мутации R234C, составляющей около 32 % всех мутантных аллелей в этой популяции. Анализ гаплотипов показал, что эта мутация имеет относительно недавнее происхождение.

Во многих исследованиях отмечается гетерогенный характер мутаций в гене *HGSNAT* и отсутствие корреляции между генотипом и характером течения МПС IIIС [21, 22, 26]. В некоторых популяциях распространены специфические мутации в гене *HGSNAT*. Так, у больных МПС IIIС из Испании и Марокко частыми являются две структурные мутации — 372-2A-G и 234+1G-A [17]. В Дании частота двух миссенс-мутаций — R344C и S518F — составляет 22 и 29 % соответственно [41].

Все мутации, идентифицированные в гене *GNS* у больных с редким синдромом Санфилиппо D, сопровождаются преждевременной терминацией трансляции, причем каждая из этих мутаций была найдена у больных только в гомозиготном состоянии [19, 27]. Это две нонсенс-мутации и три небольшие структурные перестройки, сопровождающиеся сдвигом рамки считывания.

#### **Экспериментальные модели**

Недостаточность гепарансульфата сульфатазы, обусловленная гомозиготной делецией трех нуклеотидов в собачьем гене, гомологичном гену *SGSH* человека, описана у двух взрослых собак породы жесткошерстная такса из одного помета [9, 23]. У обеих собак в возрасте 3 лет наблюдалась атаксия задних конечностей, которая постепенно прогрессировала в течение 1–2 лет до генерализованной спиноцеребеллярной атаксии. При этом когнитивные способности собак сохранились в пределах нормы. Но по результатам обследования центральной нервной системы выявлена умеренная атрофия кортикального слоя и расширение боковых желудочек головного мозга. Положительный мочевой тест на ГАГ, накопление гепарансульфата во многих тканях и снижение активности сульфамидазы в фибробластах и печени больных собак указывают на то, что эти животные являются адекватной моделью МПС IIIА у человека.

Описана генетическая линия мышей со спонтанно возникшей миссенс-мутацией D31N в гене *Sgsh* [12]. Мутантные мыши умирают в возрасте около 10 мес., у них развивается гепатосplenомегалия и растяжение мочевого пузыря. На гистологических препаратах мозга видны крупные лизосомы с накоплениями гепарансульфата. Активность

сульфамидазы в экстрактах мозга, печени и почек снижена. При исследовании поведения мутантных животных отмечается снижение локомоторной активности уже в возрасте 3 нед. [25]. Другие поведенческие аномалии, касающиеся походки, болевой чувствительности, ответа на геотаксис, появляются после 15 нед. жизни. Порядок появления этих аномалий поведения проливает свет на хронологию патологических изменений в мозге больных мышей и скорость дегенерации аксонов.

Показано, что в клетках мозга мутантных мышей нарушены процессы слияния аутофагосом и лизосом, снижена способность деградации агрегированных белков, отмечается накопление убиквитин-положительных включений и увеличение количества нефункциональных митохондрий [44]. Сходные нарушения найдены также в мышиной модели множественной сульфатазной недостаточности. Авторы предполагают, что нарушение аутофагии может быть общим механизмом нейродегенеративных процессов при лизосомных болезнях накопления.

Создание трансгенной линии мышей с инактивированным геном *Naglu* оказало большое влияние на понимание молекулярных механизмов патогенеза МПС IIIВ [31, 35]. (*Naglu*-/-)-мутанты плодовиты, рождаются без видимых фенотипических аномалий. Однако продолжительность жизни у них сокращена до 8–12 мес., при этом в их печени и почках наблюдаются массивные накопления гепарансульфата. Наряду с полным отсутствием активности альфа-N-ацетилглюкозаминидазы происходит вторичное снижение активности некоторых других лизосомных ферментов. Многие клетки мутантных животных, такие как макрофаги, эпителиальные клетки и нейроны, вакуолизированы, причем эти изменения прогрессивно нарастают. В вакуолях, наряду с накоплениями ГАГ, присутствуют большие плейоморфные включения, особенно заметные в нейронах мозга. Гиперактивное поведение мутантов проявляется с 4–5-месячного возраста. Таким образом, линия мышей с инактивированным геном *Naglu* является адекватной моделью МПС IIIВ и активно используется для разработки методов терапии этого тяжелейшего заболевания [35].

В отличие от соматических клеток мутантных мышей, в которых накапливается преимущественно гепарансульфат, в нейронах, наряду с гепарансульфатом, аккумулируются неродственные метаболиты, включая субъединицу С митохондриальной аденоинтрифосфатсинтазы — SCMAS, выявляемую методом пептидных отпечатков [42]. Кроме того, в лизосомах микроглиальных клеток накапливается GM3-гангиозид. В препаратах, ис-

пользованных для криоэлектронной микроскопии и подготовленных далее для стандартной процедуры электронной микроскопии, исчезают SCMAS, но в тех же местах появляются «зебра-тела», известные, но недостаточно изученные включения в головном мозге больных МПС.

### Лабораторная диагностика и лечение

В настоящее время для диагностики синдрома Санфилиппо у детей с клиническими проявлениями МПС на первом этапе определяют содержание ГАГ в моче и проводят их качественную оценку. При выявлении аномальной экскреции ГАГ на следующем этапе проводят ферментную диагностику для определения типа МПС III. Подтверждающим тестом служит идентификация мутаций в одном из генов *SGSH*, *NAGLU*, *HGSNAT* или *GNS* [5, 8].

Важным компонентом помощи детям с МПС III является симптоматическая терапия, включающая психолого-педагогическую и медикаментозную коррекцию поведения, реабилитационные методики, физиотерапию и хирургическую помощь [6, 37].

Во многих медицинских центрах применяли различные подходы для патогенетического лечения МПС III, начиная с трансплантации гематопоietических стволовых клеток и субстратредуцирующей терапии до гораздо более перспективных методов ферментной замещающей и генной терапии с использованием аденоассоциированных или лентивирусных векторов [36, 47, 51]. Некоторые из этих подходов прошли успешные преклинические испытания.

Субстратредуцирующая терапия МПС III основана на использовании препарата сои (Сойфем, или генистейн). Главный эффект препарата — снижение синтеза ГАГ. Генистейн [ $4',5,7$ -trihydroxyisoflavone или  $5,7$ -dihydroxy- $3(4\text{-hydroxyphenyl})-4H-1\text{-benzorugan-4-one}$ ] — это растительный эстроген. Для синтеза гепарансульфата и дерматансульфата необходимы фолликулостимулирующий гормон или эпидермальный фактор роста. Эпидермальный фактор роста запускает каскад реакций, приводящих к синтезу ГАГ, а генистейн выступает в роли ингибитора этого фактора, снижая, таким образом, продукцию ГАГ. Эффективность этого метода была показана в исследовании на культурах клеток фибробластов пациентов с МПС. В качестве группы контроля были использованы фибробlastы больных МПС, получавших ферментную заместительную терапию  $\alpha$ -L-идуронидазой. Были получены сходные результаты: в обоих случаях происходило снижение уровня ГАГ [38]. Некоторые пациенты отмечают выраженные прибавки массы тела на фоне приема препарата.

Перспективным препаратом для ферментной заместительной терапии МПС IIIА является созданная с использованием методов генной инженерии рекомбинантная сульфамидаза, имеющая такие же кинетические свойства, как и нативный фермент [13]. В культуре клеток рекомбинантная и нативная сульфамидаза функционируют в качестве 115 кД димера, состоящего из мажорной и минорной субъединиц с молекулярной массой 63 и 57 кД соответственно и идентичными N-терминалыми остатками. Их эндоцитоз в культуре фибробластов больных МПС IIIА осуществляется с помощью маннозо-6-фосфатного рецептора [52].

Наряду с этим разрабатываются экспериментальные методы терапии, основанные на стратегии мРНК и генного редактирования. Очевидно, что эффективность лечения МПС III с использованием любых стратегий определяется ранней диагностикой заболевания до начала развития тяжелых неврологических нарушений. Поэтому в последние годы во многих лабораториях мира большое внимание уделяется разработке алгоритмов ранней диагностики МПС III [20] и созданию новых скринирующих программ, направленных на выявление заболевания в период новорожденности или в первый год жизни [51, 52].

#### **Описание клинического случая МПС IIIВ**

Из анамнеза: девочка от первой беременности, протекавшей без осложнений, от первых срочных родов. Преждевременное излитие вод. При рождении масса 3050 г, длина 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В первые сутки жизни отмечалось постепенное развитие дыхательной недостаточности, в возрасте 4 сут жизни переведена в отделение патологии новорожденных. Диагноз: «Гипоксически-ишемическая энцефалопатия смещенного генеза, синдром двигательных нарушений, вегетовисцеральный синдром, подострый период». Сопутствующий диагноз: «Гемолитическая болезнь новорожденных по резус-фактору, легкое течение, анемическая форма. Ранняя неонатальная гипогликемия. Тимомегалия. Открытое овальное окно».

В первый месяц жизни на нейросонографии выявлено уплотнение перивентрикулярных зон, к трем месяцам — нормализация картины нейросонографии. При осмотре в возрасте 1 мес. отмечались крупные черты лица (рис. 1).

До 1 года психомоторное развитие по возрасту, пошла в 11 мес. В 1 г. 9 мес. мама отмечала повышенную капризность девочки, нарушение ночного сна. Объективно голова гидроцефальной формы (окружность 50 см), легкая асимметрия носогубных складок, вросшие ресницы. Заключение

невролога: «Резидуально-органическое поражение центральной нервной системы. Гипертензионно-гидроцефальный синдром. Синдром двигательных нарушений». В возрасте двух лет проведена адено-томия. В 2 г. 2 мес. осмотрена неврологом: речь — отдельные слова (около 10 слов), понимание речи хорошее, но общается только с мамой. Заключение невролога: «Моторная алалия на фоне резидуально-органического поражения центральной нервной системы». В 2,5 года словарный запас около 20 слов, фразовая речь отсутствует. Моторно неловкая, часто спотыкается, падает. В 2 г. 11 мес. регресс речевого развития (не говорит), частичное понимание обращенной речи, вновь появление нарушений ночного сна, навыки самообслуживания развиты частично. В 3 года объективно грубые черты лица, широкие брови, кисть широкая, но контрактуры суставов не отмечается (рис. 2).

В 3 г. 9 мес. девочка впервые осмотрена генетиком, заподозрен и подтвержден диагноз МПС на основании повышения экскреции ГАГ мочи (повышение экскреции гепарансульфата), а также типичного для заболевания фенотипа. Проведена энзимдиагностика: выявлен дефицит фермента N-ацетил- $\alpha$ -D-глюказаминидазы — 17,30 нМ/мл (норма 257,90–611 нМ/мл/24 ч) — результат, характерный для МПС IIIВ. Молекулярно-генетическое исследование не проводили.

После 4,5 лет отмечается дальнейший регресс навыков (перестала самостоятельно одеваться, умываться, ходить в туалет). В 5 лет 2 мес. проведено паховое и пупочное грыжесечение. В 6 лет стала более возбудима, часто кричит, сохраняются нарушения сна. С 6,5 лет периодически отмечаются судороги, неврологом диагностирована симптоматическая эпилепсия. При осмотре сохраняется специфический фенотип, обращает на себя внимание сочетание светлых волос и темных широких бровей, моторно неловкая, эмоционально лабильная, обращенную речь не понимает (рис. 3).

При осмотре в 8 лет (госпитализирована для комплексного обследования в стационар): рост 118 см, вес 19 кг. Контакт с ребенком затруднен, негативно относится к осмотру, на просьбы не реагирует. Психомоторное развитие: ходит, сидит, говорит отдельные слоги и звуки, мать узнает, агрессии нет, поведение половое. Девочка имеет характерный для МПС фенотип: большая голова гидроцефальной формы, гипертelorизм, широкие брови, высокий лоб, низко расположенные уши, макроглоссия, готическое нёбо, деформация зубов, широкие диастемы, короткая шея; грудная клетка широкая. Отмечаются сгибательно-разгибательные контрактуры в локтевых суставах, минимальные



Рис. 1. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIB типа в возрасте 1 мес.

Fig. 1. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 1 month



Рис. 2. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIB в возрасте 3 лет

Fig. 2. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 3 years



Рис. 3. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIB в возрасте 6 лет

Fig. 3. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 6 years

в коленных суставах. Кисть широкая, движения в лучезапястных, межфаланговых суставах не ограничены. Кожные покровы чистые. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, имеется пупочная грыжа небольшого размера (1,5 см в диаметре). Печень, селезенка не увеличены. Выписана с диа-

гнозом: «МПС IIIB типа (синдром Санфилиппо). Смешанная гидроцефалия по атрофическому типу. *Coxae valgum*. Сгибательные контрактуры локтевых и коленных суставов. Малая аномалия сердца: дополнительная хорда левого желудочка».

В качестве субстратредуцирующей терапии девочке назначен Сойфем по 5 таблеток 1 раз в день, длительно. Рекомендации мама выполняла. На фоне терапии отмечалось медленное прогрессирование заболевания. В возрасте 12 лет ребенок погиб от неврологических нарушений в структуре основного заболевания.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МПС III типа является примером оффанного заболевания, стоящего на пороге активной разработки и внедрения специфической и эффективной терапии. Разработанные ранее подходы субстратредуцирующей терапии постепенно отходят на второй план, уступая место более эффективным методам лечения. В настоящее время активное внимание уделяется вопросам ранней диагностики заболевания, разработке скрининговых программ, распространению знаний о заболевании во врачебной среде, что поможет в дальнейшем более эффективно применять разработанные новые методики терапии и оказывать своевременную и адекватную помощь пациентам с МПС III типа.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Источник финансирования.** Не указан.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике. В 2 т. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Горбунова В.Н. Наследственные болезни обмена. Лизосомные болезни накопления // Педиатр. 2021. Т. 12, № 2. С. 73–78. DOI: 10.17816/PED12273-83

3. Горбунова В.Н., Баранов В.С. Введение в молекулярную диагностику и генотерапию наследственных заболеваний. Санкт-Петербург: Специальная Литература, 1997. 287 с.
4. Горбунова В.Н., Бучинская Н.В. Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридозы I и II типов // Педиатр. 2021. Т. 12, № 3. С. 69–83. DOI: 10.17816/PED12369-83
5. Мукополисахаридоз III типа у детей. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом России. Москва: 2016. 30 с.
6. Методические рекомендации по ранней диагностике мукополисахаридозов. Ассоциация медицинских генетиков. Москва: 2019. 56 с.
7. Осипова Л.А., Кузенкова Л.М., Намазова-Баранова Л.С., и др. Синдром Санфилиппо // Вестник РАМН. 2015. Т. 70, № 4. С. 419–427. DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1407
8. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с мукополисахаридозом III типа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Москва: 2015. 13 с.
9. Aronovich E.L., Carmichael K.P., Morizono H., et al. Canine heparan sulfate sulfamidase and the molecular pathology underlying Sanfilippo syndrome type A in Dachshunds // Genomics. 2000. Vol. 68, No. 1. P. 80–84. DOI: 10.1006/geno.2000.6275
10. Ausseil J., Loredo-Osti J.C., Verner A., et al. Localisation of a gene for mucopolysaccharidosis IIIC to the pericentromeric region of chromosome 8 // J Med Genet. 2004. Vol. 41, No. 12. P. 941–944. DOI: 10.1136/jmg.2004.021501
11. Beck M. Incidence and clinical variability of Sanfilippo disease in Germany. 4th MPS Symposium. 1996. Wollongong; Australia.
12. Bhattacharyya R., Gliddon B., Beccar T., et al. A novel missense mutation in lysosomal sulfamidase is the basis of MPS III A in a spontaneous mouse mutant // Glycobiology. 2001. Vol. 11, No. 1. P. 99–103. DOI: 10.1093/glycob/11.1.99
13. Bielicki J., Hopwood JJ., Melville E.L., Anson D.S. Recombinant human sulphamidase: expression, amplification, purification and characterization // Biochem J. 1998. Vol. 329 (Pt 1) P. 145–150. DOI: 10.1042/bj3290145
14. Blanch L., Weber B., Guo X.H., et al. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 5. P. 787–791. DOI: 10.1093/hmg/6.5.787
15. Bodamer O.A., Giugliani R., Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape // Mol Genet Metab. 2014. Vol. 113, No. 1–2. P. 34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
16. Bunge S., Ince H., Steglich C., et al. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A) // Hum Mutat. 1997. Vol. 10, No. 6. P. 479–485. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<479::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X
17. Canals I., Elalaoui S.C., Pineda M., et al. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: seven novel HGSNAT mutations and characterization of the mutant alleles // Clin Genet. 2011. Vol. 80, No. 4. P. 367–374. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01525.x
18. Di Natale P., Balzano N., Esposito S., Villani G.R.D. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations // Hum Mutat. 1998. Vol. 11, No. 4. P. 313–320. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<313::AID-HUMU9>3.0.CO;2-P
19. Elcioglu N.H., Pawlik P., Colak B., et al. A novel loss-of-function mutation in the GNS gene causes Sanfilippo syndrome type D // Genet Counsel. 2009. Vol. 20, No. 2. P. 133–139.
20. Escobar M., Bradshaw J., Byers V.Th., et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III // Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening. 2020. Vol. 8. DOI: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002
21. Fan X., Zhang H., Zhang S., et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C) // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 79, No. 4. P. 738–744. DOI: 10.1086/508068
22. Feldhamer M., Durand S., Mrazova L., et al. Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene // Hum Mutat. 2009. Vol. 30, No. 6. P. 918–925. DOI: 10.1002/humu.20986
23. Fischer A., Carmichael K.P., Munnell J.F., et al. Sulfamidase deficiency in a family of dachshunds: a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A) // Pediat Res. 1998. Vol. 44, No. 1. P. 74–82. DOI: 10.1203/00006450-199807000-00012
24. Freeman C., Clements P.R., Hopwood JJ. Human liver N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase: purification and characterization // Biochem J. 1987. Vol. 246, No. 2. P. 347–354. DOI: 10.1042/bj2460347
25. Hemsley K.M., Hopwood JJ. Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-IIIA) // Behav Brain Res. 2005. Vol. 158, No. 2. P. 191–199. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.08.019
26. Hrebicek M., Mrazova L., Seyrantepe V., et al. Mutations in TMEM76 cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome) // Am J Hum Genet. 2006. Vol. 79, No. 5. P. 807–819. DOI: 10.1086/508294
27. Jansen A.C.M., Cao H., Kaplan P., et al. Sanfilippo syndrome type D: natural history and identification of 3 novel mutations in the GNS gene // Arch Neurol. 2007. Vol. 64, No. 11. P. 1629–1634. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
28. Karageorgos L.E., Guo X.H., Blanch L., et al. Structure and sequence of the human sulphamidase

- gene // DNA Res. 1996. Vol. 3, No. 4. P. 269–271. DOI: 10.1093/dnares/3.4.269
29. Kresse H., Neufeld E.F. The Sanfilippo A corrective factor: purification and mode of action // J Biol Chem. 1972. Vol. 247, No. 7. P. 2164–2170.
30. Kresse H., Paschke E., von Figura K., et al. Sanfilippo disease type D: N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase required for heparan sulphate degradation // Proc Nat Acad Sci. 1980. Vol. 77, No. 11. P. 6822–6826. DOI: 10.1073/pnas.77.11.6822
31. Li H.H., Yu W.H., Rozengurt N., et al. Mouse model of Sanfilippo syndrome type B produced by targeted disruption of the gene encoding alpha-N-acetylglucosaminidase // Proc Nat Acad Sci. 1999. Vol. 96, No. 25. P. 14505–14510. DOI: 10.1073/pnas.96.25.14505
32. Lowry R.B., Applegarth D.A., Toone J.R., et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia // Hum Genet. 1990. Vol. 85, No. 3. P. 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
33. Mangas M., Nogueira C., Prata M.J., et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula // Clin Genet. 2008. Vol. 73, No. 3. P. 251–256. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00951.x
34. Nelson J., Crowhurst J., Carey B., Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia // Am J Med Genet. 2003. Vol. 123A, No. 3. P. 310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
35. Nijmeijer S.C.M., van den Born L.I., Kievit A.J.A. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late onset stable cognitive impairment to a non-neuropathic phenotype // Orphanet J Rare Dis. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 249. DOI: 10.1186/s13023-019-1232-0
36. Ohmi K., Greenberg D.S., Rajavel K.S., et al. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB // Proc Nat Acad Sci. 2003. Vol. 100, No. 4. P. 1902–1907. DOI: 10.1073/pnas.252784899
37. Pearse Y., Iacovino M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise // Med Res Arch. 2020. Vol. 8, No. 2. P. 10.18103/mra.v8i2.2045. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2045
38. Piotrowska E., Jakóbkiewicz-Banecka J., Barańska S., et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses // Eur J Hum Genet. 2006. Vol. 14, No. 7. P. 846–852. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201623
39. Robertson D.A., Callen D.F., Baker E.G., et al. Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14 // Hum Genet. 1988. Vol. 79. P. 175–178. DOI: 10.1007/BF00280560
40. Robertson D.A., Freeman C., Nelson P.V., et al. Human glucosamine-6-sulphatase cDNA reveals homology with steroid sulphatase // Biochem Biophys Res Commun. 1988. Vol. 157, No. 1. P. 218–224. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80035-4
41. Ruijter G.J., Valstar M.J., van de Kamp J.M., et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands // Mol Genet Metab. 2008. Vol. 93, No. 2. P. 104–111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.011
42. Ryazantsev S., Yu W.H., Zhao H.Z., et al. Lysosomal accumulation of SCMAS (subunit c of mitochondrial ATP synthase) in neurons of the mouse model of mucopolysaccharidosis III B // Molec Genet Metab. 2007. Vol. 90, No. 4. P. 393–401. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.11.006
43. Scott H.S., Blanch L., Guo X.H., et al. Cloning of the sulfamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome // Nature Genet. 1995. Vol. 11, No. 4. P. 465–467. DOI: 10.1038/ng1295-465
44. Settembre C., Fraldi A., Jahreiss L., et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders // Hum Molec Genet. 2008. Vol. 17, No. 1. P. 119–129. DOI: 10.1093/hmg/ddm289
45. Valstar M.J., Neijs S., Bruggenwirth H.T., et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations // Ann Neurol. 2010. Vol. 68, No. 6. P. 876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
46. Van de Kamp J.J.P., Niermeijer M.F., von Figura K., Giesberts M.A.H. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C) // Clin Genet. 1981. Vol. 20, No. 2. P. 152–160. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x
47. Vellodi A., Young E., New M., et al. Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B // J Inherit Metab Dis. 1992. Vol. 15, No. 6. P. 911–918. DOI: 10.1007/BF01800232
48. Weber B., Blanch L., Clements P.R., et al. Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syndrome (mucopolysaccharidosis III B) // Hum Mol Genet. 1996. Vol. 5, No. 6. P. 771–777. DOI: 10.1093/hmg/5.6.771
49. Weber B., Guo X.H., Wraith J.E., et al. Novel mutations in Sanfilippo A syndrome: implication for enzyme function // Hum Mol Genet. 1997. Vol. 6, No. 9. P. 1573–1579. DOI: 10.1093/hmg/6.9.1573
50. Weber B., Guo X.H., Kleijer W.J., et al. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes // Europ J Hum Genet. 1999. Vol. 7, No. 1. P. 34–44. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200242
51. Yilmaz B.S., Davison J., Jones S.A., Julien Baruteau J., et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III // J Inherit Metab D. 2020. Vol. 44, No. 1. P. 129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316
52. Yogalingam G., Hopwood J.J. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: diagnostic, clinical, and biological implications //

- Hum Mutat. 2001. Vol. 18, No. 4. P. 264–281. DOI: 10.1002/humu.1189
53. Zhao H.G., Lopez R., Rennecker J., Neufeld E.F. Sanfilippo syndrome type B: cDNA and gene encoding human a-N-acetylglucosaminidase // Am J Hum Genet. 1994. Vol. 55 (Suppl. 3). P. A252.
  54. Zhao H.G., Li H.H., Bach G., et al. The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B // Proc Nat Acad Sci. 1996. Vol. 93, No. 12. P. 6101–6105. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6101
  55. Zhao H.G., Aronovich E.L., Whitley C.B. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B // Am J Hum Genet. 1998. Vol. 62, No. 1. P. 53–63. DOI: 10.1086/301682
- ## REFERENCES
1. Alekseev VV, Alipov AN, Andreev VA, et al. Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoy laboratornoy diagnostike. V 2-h t. Moscow: GEOTAR-Media; 2013. (In Russ.)
  2. Gorbunova VN. Congenital metabolic diseases. Lysosomal Storage Diseases. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(2):73–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12273-83
  3. Gorbunova VN, Baranov VS. Vvedenie v molekulyarnyyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennyh zabolеваний. Saint Peterburg: Special'naya Literatura; 1997. 287 p. (In Russ.)
  4. Gorbunova VN, Buchinskaia NV. Lysosomal storage diseases: mucopolysaccharidosis type I and II. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(3):69–83. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED12369-83
  5. Mukopolisaharidoz III tipa u detej. Klinicheskie rekomendacii utverzhdeny Minzdravom Rossii. Moscow: 2016. 30 p. (In Russ.)
  6. Metodicheskie rekomendatsii po ranney diagnostike mukopolisakharidozov. Assotsiatsiya meditsinskikh genetikov. Moscow: 2019. 56 p. (In Russ.)
  7. Osipova LA, Kuzenkova LM, Namazova-Baranova LS, et al. Sanfilippo syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical sciences*. 2015;70(4):419–427. (In Russ.) DOI: 10.15690/vramn.v70.i4.1407
  8. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po okazaniyu medicinskoj pomoshchi detjam s mukopolisaharidozom III tipa. Ministerstvo zdravooхranenija Rossiskoj Federacii. Sojuz pediatrov Rossii. 2015. 13 p. (In Russ.)
  9. Aronovich EL, Carmichael KP, Morizono H, et al. Canine heparan sulfate sulfamidase and the molecular pathology underlying Sanfilippo syndrome type A in Dachshunds. *Genomics*. 2000;68(1):80–84. DOI: 10.1006/geno.2000.6275
  10. Ausseil J, Loredo-Osti JC, Verner A, et al. Localisation of a gene for mucopolysaccharidosis IIIC to the pericentro-meric region of chromosome 8. *J Med Genet*. 2004;41(12): 941–944. DOI: 10.1136/jmg.2004.021501
  11. Beck M. Incidence and clinical variability of Sanfilippo disease in Germany. 4th MPS Symposium. 1996. Wollongong; Australia.
  12. Bhattacharyya R, Gliddon B, Beccar T, et al. A novel missense mutation in lysosomal sulfamidase is the basis of MPS III A in a spontaneous mouse mutant. *Glycobiology*. 2001;11(1):99–103. DOI: 10.1093/glycob/11.1.99
  13. Bielicki J, Hopwood JJ, Melville EL, Anson DS. Recombinant human sulphamidase: expression, amplification, purification and characterization. *Biochem J*. 1998;329(Pt 1):145–150. DOI: 10.1042/bj3290145
  14. Blanch L, Weber B, Guo XH, et al. Molecular defects in Sanfilippo syndrome type A. *Hum Mol Genet*. 1997;6(5):787–791. DOI: 10.1093/hmg/6.5.787
  15. Bodamer OA, Giugliani R, Wood T. The laboratory diagnosis of mucopolysaccharidosis III (Sanfilippo syndrome): A changing landscape. *Mol Genet Metab*. 2014;113 (1–2):34–41. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.07.013
  16. Bunge S, Ince H, Steglich C, et al. Identification of 16 sulfamidase gene mutations including the common R74C in patients with mucopolysaccharidosis type IIIA (Sanfilippo A). *Hum Mutat*. 1997;10(6):479–485. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1997)10:6<479::AID-HUMU10>3.0.CO;2-X
  17. Canals I, Elalaoui SC, Pineda M, et al. Molecular analysis of Sanfilippo syndrome type C in Spain: seven novel HGSNAT mutations and characterization of the mutant alleles. *Clin Genet*. 2011;80(4):367–374. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01525.x
  18. Di Natale P, Balzano N, Esposito S, Villani GRD. Identification of molecular defects in Italian Sanfilippo A patients including 13 novel mutations. *Hum Mutat*. 1998;11(4):313–320. DOI: 10.1002/(SICI)1098-1004(1998)11:4<313::AID-HUMU9>3.0.CO;2-P
  19. Elcioglu NH, Pawlik P, Colak B, et al. A novel loss-of-function mutation in the GNS gene causes Sanfilippo syndrome type D. *Genet Counsel*. 2009;20(2):133–139.
  20. Escobar M, Bradshaw J, Byers VTh, et al. Development of a Clinical Algorithm for the Early Diagnosis of Mucopolysaccharidosis III. *J Inborn Errors Metabol Screen*. 2020;8. DOI: 10.1590/2326-4594-JIEMS-2020-0002
  21. Fan X, Zhang H, Zhang S, et al. Identification of the gene encoding the enzyme deficient in mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo disease type C). *Am J Hum Genet*. 2006;79(4):738–744. DOI: 10.1086/508068
  22. Feldhamer M, Durand S, Mrazova L, et al. Sanfilippo syndrome type C: mutation spectrum in the heparan sulfate acetyl-CoA: alpha-glucosaminide N-acetyltransferase (HGSNAT) gene. *Hum Mutat*. 2009;30(6):918–925. DOI: 10.1002/humu.20986
  23. Fischer A, Carmichael KP, Munnell JF, et al. Sulfamidase deficiency in a family of dachshunds:

- a canine model of mucopolysaccharidosis IIIA (Sanfilippo A). *Pediat Res.* 1998;44(1):74–82. DOI: 10.1203/00006450-199807000-00012
24. Freeman C, Clements PR, Hopwood JJ. Human liver N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase: purification and characterization. *Biochem J.* 1987;246(2): 347–354. DOI: 10.1042/bj2460347
25. Hemsley KM, Hopwood JJ. Development of motor deficits in a murine model of mucopolysaccharidosis type IIIA (MPS-IIIa). *Behav Brain Res.* 2005;158(2): 191–199. DOI: 10.1016/j.bbr.2004.08.019
26. Hrebicek M, Mrazova L, Seyrantepe V, et al. Mutations in TMEM76 cause mucopolysaccharidosis IIIC (Sanfilippo C syndrome). *Am J Hum Genet.* 2006;79(5):807–819. DOI: 10.1086/508294
27. Jansen ACM, Cao H, Kaplan P, et al. Sanfilippo syndrome type D: natural history and identification of 3 novel mutations in the GNS gene. *Arch Neurol.* 2007;64(11): 1629–1634. DOI: 10.1001/archneur.64.11.1629
28. Karageorgos LE, Guo XH, Blanch L, et al. Structure and sequence of the human sulphamidase gene. *DNA Res.* 1996;3(4):269–271. DOI: 10.1093/dnares/3.4.269
29. Kresse H, Neufeld EF. The Sanfilippo A corrective factor: purification and mode of action. *J Biol Chem.* 1972;247(7):2164–2170.
30. Kresse H, Paschke E, von Figura K, et al. Sanfilippo disease type D: N-acetylglucosamine-6-sulphate sulphatase required for heparan sulphate degradation. *Proc Nat Acad Sci.* 1980;77(11):6822–6826. DOI: 10.1073/pnas.77.11.6822
31. Li HH, Yu WH, Rozengurt N, et al. Mouse model of Sanfilippo syndrome type B produced by targeted disruption of the gene encoding alpha-N-acetylglucosaminidase. *Proc Nat Acad Sci.* 1999;96(25):14505–14510. DOI: 10.1073/pnas.96.25.14505
32. Lowry RB, Applegarth DA, Toone JR, et al. An update on the frequency of mucopolysaccharide syndromes in British Columbia. *Hum Genet.* 1990;85(3): 389–390. DOI: 10.1007/BF00206770
33. Mangas M, Nogueira C, Prata MJ, et al. Molecular analysis of mucopolysaccharidosis type IIIB in Portugal: evidence of a single origin for a common mutation (R234C) in the Iberian Peninsula. *Clin Genet.* 2008;73(3): 251–256. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2007.00951.x
34. Nelson J, Crowhurst J, Carey B, Greed L. Incidence of the mucopolysaccharidoses in Western Australia. *Am J Med Genet.* 2003;123A(3):310–313. DOI: 10.1002/ajmg.a.20314
35. Nijmeijer SCM, van den Born LI, Kievit AJA. The attenuated end of the phenotypic spectrum in MPS III: from late onset stable cognitive impairment to a non-neuropathic phenotype. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):249. DOI: 10.1186/s13023-019-1232-0
36. Ohmi K, Greenberg DS, Rajavel KS, et al. Activated microglia in cortex of mouse models of mucopolysaccharidoses I and IIIB. *Proc Nat Acad Sci.* 2003;100(4): 1902–1907. DOI: 10.1073/pnas.252784899
37. Pearse Y, Iacobino M. A Cure for Sanfilippo Syndrome? A Summary of Current Therapeutic Approaches and their Promise. *Med Res Arch.* 2020;8(2):10.18103/mra.v8i2.2045. DOI: 10.18103/mra.v8i2.2045
38. Piotrowska E, Jakóbkiewicz-Banecka J, Barańska S, et al. Genistein-mediated inhibition of glycosaminoglycan synthesis as a basis for gene expression-targeted isoflavone therapy for mucopolysaccharidoses. *Eur J Hum Genet.* 2006;14(7):846–852. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5201623
39. Robertson DA, Callen DF, Baker EG, et al. Chromosomal localization of the gene for human glucosamine-6-sulphatase to 12q14. *Hum Genet.* 1988;79(2):175–178. DOI: 10.1007/BF00280560
40. Robertson DA, Freeman C, Nelson PV, et al. Human glucosamine-6-sulphatase cDNA reveals homology with steroid sulphatase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;157(1):218–224. DOI: 10.1016/s0006-291x(88)80035-4
41. Ruijter GJ, Valstar MJ, van de Kamp JM, et al. Clinical and genetic spectrum of Sanfilippo type C (MPS IIIC) disease in The Netherlands. *Mol Genet Metab.* 2008;93(2): 104–111. DOI: 10.1016/j.ymgme.2007.09.011
42. Ryazantsev S, Yu WH, Zhao HZ, et al. Lysosomal accumulation of SCMAS (subunit c of mitochondrial ATP synthase) in neurons of the mouse model of mucopolysaccharidosis III B. *Molec Genet Metab.* 2007;90(4): 393–401. DOI: 10.1016/j.ymgme.2006.11.006
43. Scott HS, Blanch L, Guo XH, et al. Cloning of the sulfamidase gene and identification of mutations in Sanfilippo A syndrome. *Nature Genet.* 1995;11(4): 465–467. DOI: 10.1038/ng1295-465
44. Settembre C, Fraldi A, Jahreiss L, et al. A block of autophagy in lysosomal storage disorders. *Hum Molec Genet.* 2008;17(1):119–129. DOI: 10.1093/hmg/ddm289
45. Valstar MJ, Neijs S, Bruggenwirth HT, et al. Mucopolysaccharidosis type IIIA: clinical spectrum and genotype-phenotype correlations. *Ann Neurol.* 2010;68(6):876–887. DOI: 10.1002/ana.22092
46. Van de Kamp JJP, Niermeijer MF, von Figura K, Giesberts MAH. Genetic heterogeneity and clinical variability in the Sanfilippo syndrome (types A, B and C). *Clin Genet.* 1981;20(2):152–160. DOI: 10.1111/j.1399-0004.1981.tb01821.x
47. Vellodi A, Young E, New M, et al. Bone marrow transplantation for Sanfilippo disease type B. *J Inher Metab Dis.* 1992;15(6):911–918. DOI: 10.1007/BF01800232
48. Weber B., Blanch L., Clements P.R., et al. Cloning and expression of the gene involved in Sanfilippo B syn-

- drome (mucopolysaccharidosis III B). *Hum Mol Genet.* 1996;5(6):771–777. DOI: 10.1093/hmg/5.6.771
49. Weber B, Guo XH, Wraith JE, et al. Novel mutations in Sanfilippo A syndrome: implication for enzyme function. *Hum Mol Genet.* 1997;6(9):1573–1579. DOI: 10.1093/hmg/6.9.1573
50. Weber B, Guo XH, Kleijer WJ, et al. Sanfilippo type B syndrome (mucopolysaccharidosis III B): allelic heterogeneity corresponds to the wide spectrum of clinical phenotypes. *Europ J Hum Genet.* 1999;7(1):34–44. DOI: 10.1038/sj.ejhg.5200242
51. Yilmaz BS, Davison J, Jones SA, Julien Baruteau J, et al. Novel therapies for mucopolysaccharidosis type III // *J Inherit Metab D.* 2020;44(1):129–147. DOI: 10.1002/jimd.12316
52. Yogalingam G, Hopwood JJ. Molecular genetics of mucopolysaccharidosis type IIIA and IIIB: diagnostic, clinical, and biological implications. *Hum Mutat.* 2001;18(4):264–281. DOI: 10.1002/humu.1189
53. Zhao HG, Lopez R, Rennecker J, Neufeld EF. Sanfilippo syndrome type B: cDNA and gene encoding human α-N-acetylglucosaminidase. *Am J Hum Genet.* 1994;55(Suppl. 3):A252.
54. Zhao HG, Li HH, Bach G, et al. The molecular basis of Sanfilippo syndrome type B. *Proc Nat Acad Sci.* 1996; 93(12): 6101–6105. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6101
55. Zhao HG, Aronovich EL, Whitley CB. Genotype-phenotype correspondence in Sanfilippo syndrome type B. *Am J Hum Genet.* 1998;62(1):53–63. DOI: 10.1086/301682

#### ◆ Информация об авторах

**Виктория Николаевна Горбунова** – д-р биол. наук, профессор кафедры общей и молекулярной медицинской генетики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: vngor@mail.ru

**Наталья Валерьевна Бучинская** – канд. мед. наук, педиатр, врач-генетик консультативного отделения. Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения «Диагностический центр (медицинско-генетический)», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com

#### ◆ Information about the authors

**Victoria N. Gorbunova** – PhD, Professor, Department of Medical Genetics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: vngor@mail.ru

**Natalia V. Buchinskaia** – MD, PhD, pediatrician, geneticist of Consulting department. St. Petersburg State Medical Diagnostic Center (Genetic Medical Center), Saint Petersburg, Russia. E-mail: nbuchinskaia@gmail.com



# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED12483-88>

## ГИПЕРЭКПЛЕКСИЯ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

© М.Ю. Фомина, Т.В. Мелашенко, А.Б. Пальчик, О.И. Павлова, Д.А. Малеков

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

Для цитирования: Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Пальчик А.Б., Павлова О.И., Малеков Д.А. Гиперэксплексия. Клиническое наблюдение // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 83–88. <https://doi.org/10.17816/PED12483-88>

Поступила: 17.06.2021

Одобрена: 26.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

Дифференциальный диагноз пароксизмальных состояний, а также нарушений мышечного тонуса (гипертонуса) в неонатальном периоде и у детей раннего возраста достаточно сложен. Различные состояния нервной системы у новорожденных бывают транзиторными и перманентными, оптимальными и субоптимальными, нормальными и патологическими. Среди них можно упомянуть неэпилептические пароксизмальные состояния раннего детского возраста, которым в некоторых случаях сопутствуют двигательные нарушения, проявляющиеся чрезмерным повышением тонуса конечностей у новорожденных. Это патологическое состояние мышечного тонуса в англоязычной литературе обозначают термином *stiffness baby* (синдром «гриди» или «скованного» младенца). Неонатальный патологический мышечный гипертонус, в отличие от физиологического мышечного гипертонуса новорожденного, – достаточно редкое состояние. В статье приведены данные литературы и описание клинического наблюдения пациента с гиперэксплексией. Гиперэксплексия – это редкое пароксизмальное расстройство движения у детей раннего возраста. Рассмотрены основные клинические варианты заболевания, способы диагностики и коррекции, основные мутации, с которыми ассоциировано данное состояние. Представлено описание собственного клинического наблюдения пациента раннего возраста с гиперэксплексией, ее клиническая картина, особенности пароксизмальных состояний и терапии, данные нейровизуализации, электроэнцефалографических феноменов, регистрируемых у пациента, и генетического тестирования, подтвердившего диагноз неэпилептических пароксизмальных расстройств. У ребенка выявлена мутация в гене *ATAD1*, ассоциированная с гиперэксплексией 4-го типа (618011).

**Ключевые слова:** гиперэксплексия; неэпилептические пароксизмальные состояния; новорожденные.

## HYPEREKPLEXIA. CLINICAL OBSERVATION

© Maria Yu. Fomina, Tatiana V. Melashenko, Alexander B. Palchik, Olga I. Pavlova, Damir A. Malekov

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

For citation: Fomina MYu, Melashenko TV, Palchik AB, Pavlova OI, Malekov DA. Hyperekplexia. Clinical observation. *Pediatrician* (St. Petersburg). 2021;12(4):83-88. <https://doi.org/10.17816/PED12483-88>

Received: 17.06.2021

Revised: 26.07.2021

Accepted: 27.08.2021

The differential diagnosis of paroxysmal conditions, as well as disorders of muscle tone (hypertension) in the neonatal period and in young children is quite complicated. Various states of the nervous system in newborns are transient and permanent, optimal and suboptimal, normal and pathological. Among them, we can mention non-epileptic paroxysmal states of early childhood. In some cases, non-epileptic paroxysmal states of early childhood is accompanied by motor disorders, manifested by an excessive increase in limb tone in newborns. This pathological condition of muscle tone in the English-language literature is referred to by the term *stiffness baby* (the syndrome of a “rigid” or “fettered” baby). Neonatal pathological muscle hypertonicity, unlike physiological hypertonicity of muscles of a newborn, is a rather rare condition. The article presents literature data and a description of the clinical observation of a patient with hyperekplexia. Hyperekplexia is a rare paroxysmal movement disorder in young children. The main clinical variants of the disease, methods of diagnosis and correction, the main mutations associated with this condition are considered. The article describes the own clinical observation of an early-age patient with hyperekplexia, its clinical picture, features of paroxysmal states and therapy, neuroimaging data, electroencephalographic phenomena recorded in the patient and genetic testing that confirmed the diagnosis of non-epileptic paroxysmal disorders. The child has a mutation in the *ATAD1* gene associated with type 4 Hyperekplexia (618011).

**Keywords:** hyperekplexia; non-epileptic paroxysmal events; newborns.

Неэпилептические пароксизмальные расстройства — гетерогенная группа неврологических расстройств, доброкачественных по своей природе, вызывающих диагностические трудности у клиницистов, в связи со сходством их проявлений с эпилептическими приступами. Основной проблемой остается выявление и установление диагноза неэпилептических пароксизмальных состояний детства [1, 2]. Выявлены варианты генетических синдромов, ассоциированных с данной патологией. Среди них известны гиперэкплексия, энцефалопатии, вызванные мутациями генов *BRAT1*, *GRIA4*. Выявлена также мутация гена *ATAD1*, описанная как возможная причина персистирующего неонатального патологического гипертонуса [12, 15]. Гиперэкплексия (ГЭ), согласно классификации имитаторов эпилепсии, относится к пароксизмальным расстройствам движения. Это редкое расстройство, наблюдаемое у новорожденных и детей грудного возраста, характеризуется чрезмерным startle-рефлексом (от англ. startle — испуг) в ответ на звуковые, соматосенсорные или зрительные стимулы, ведущие к тонической ригидности и генерализованной гиперрефлексии, что может вызывать апноэ и трудности при вскармливании [1, 7, 13]. Расстройство нередко сопровождается ночным миоклонусом. Заболевание, как правило, имеет аутосомно-домinantный тип наследования, с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессией [11]. В основе чаще всего лежит мутация аргинина в 271-м положении, трансформирующая β-аланин и туарин на рецепторе глицерина из агонистов в конкурентных антагонистов (ген *GLRA1*). Эти изменения влияют на проводимость хлоридов через α-1-субъединицу ингибирующих рецепторов глицина в каудальной области ретикулярной формации моста, что приводит к перевозбуждению нейронов за счет ослабления глицинергического ингибирующего влияния [5, 8]. Однако за годы исследований были обнаружены новые гены, ответственные за развитие ГЭ: *GLRB*, *SLC6A5*, *GPHN*, *ARHGEF9* и др. [9]. Встречаются также спорадические случаи [6, 10].

Среди неэпилептических пароксизмальных расстройств движений, так называемых имитаторов эпилепсии, феномен гиперэкплексии наиболее характерен для новорожденных и детей грудного возраста.

Основное клиническое проявление гиперэкплексии — startle-рефлекс, который представляет собой непроизвольные двусторонние симметричные движения мышц лица и тела в виде грибасничанья, моргания, отведения рук, сжимания кистей в кулак, сгибания шеи и туловища, бедер и коленей. Некоторые авторы startle-рефлекс

описывают как рефлекс «испуга», рефлекс «ответа на неожиданный раздражитель». В норме startle-рефлекс определяется у плода и у здоровых новорожденных в ответ на звуковые стимулы, с последующей быстрой адаптацией, и существует в различной степени выраженности на протяжении всей жизни. В онтогенезе человека startle-реакция формируется на 8-й неделе гестации. Startle-синдромы целесообразно разделять на три основные категории: ГЭ и схожие с ним клинические состояния, стимул-индуцированные состояния (как эпилептические, так и неэпилептические), а также нейропсихиатрические расстройства, сопровождающиеся стимул-зависимыми патологическими ответными реакциями. При гиперэкплексии физиологический рефлекс многократно усилен, мешает нормальной активности и может провоцироваться различными неожиданными стимулами — тактильными, звуковыми, визуальными [3, 13].

Различают большую и малую формы ГЭ, в зависимости от сроков дебюта, наличия и выраженности основных симптомов. При малой форме ГЭ наблюдается только чрезмерный startle-рефлекс. Триаду симптомов, лежащих в основе большой формы ГЭ, составляют врожденная генерализованная скованность, чрезмерная «пугливость», и ригидность мышц во время испуга; нередко наблюдается также ночной миоклонус. В старшем возрасте чрезмерный startle-ответ выражается в скованности и внезапных падениях [7].

Младенцы с большой формой ГЭ находятся в группе высокого риска синдрома внезапной смерти. Механизм данного состояния при ГЭ заключается в возникновении обструктивного апноэ, обусловленного орофарингеальной дискоординацией, с последующей аспирацией во время кормления, или же — в возникновении центрального апноэ, связанного с дисфункцией ствола мозга [1, 2].

Типичным триггером ГЭ является легкое постукивание по переносице ребенка, что вызывает или усиливает мышечную ригидность. Напротив, маневр, предложенный F. Vigevano, является приемом, способным купировать скованность, и даже спасти жизнь ребенка в случае, если развилось затяжное апноэ. Он заключается в форсированном и одновременном сгибании головы и ног, что в большинстве случаев прерывает пароксизм и приводит к восстановлению спонтанного дыхания [14].

Обследование ребенка с ГЭ должно включать клинические, электрофизиологические, молекулярно-генетические и нейровизуализационные методы в связи со сходством данного состояния с цер-

бральным параличом, младенческими формами эпилепсии, миоклоническими и атактическими синдромами и, как следствие, ошибочной его интерпретацией [1, 2, 4].

Интериктальная электроэнцефалограмма у детей с ГЭ не выявляет патологических паттернов. В иктальной электроэнцефалограмме, как правило, регистрируются двигательные артефакты, за которыми следует участок замедления, клинически соответствующий апноэ.

Картина нейровизуализации у детей в ГЭ неспецифическая; в большинстве случаев структурных изменений вещества мозга не обнаруживают. Лечение ГЭ зависит от формы. Малые формы обычно не требуют назначения медикаментозной терапии. В отличие от многих других неэпилептических пароксизмальных состояниях при «большой» форме ГЭ лечение необходимо, в том числе с применением антиконвульсантов. Препаратом выбора в лечении «большой» формы ГЭ является клоназепам — агонист ГАМК-рецепторов, используемый в дозах 0,03–0,2 мг/кг в сутки [2, 3]. Препарат снижает проявления ГЭ, однако мышечная ригидность в большинстве случаев уменьшается незначительно. Среди других препаратов, эффективных при ГЭ, следует назвать клобазам, фенобарбитал, валпроевую кислоту и ее производные, флуоксетин. Прогноз достаточно благоприятный; при корректной терапии двигательного и когнитивного дефицита в отдаленном катамнезе не отмечается [2].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, 2 мес. (дата рождения 10.02.2020), доставлен на отделение реанимации ФГБОУ ВО СПбГПМУ с диагнозом: «Гипоксическое поражение центральной нервной системы, спастический тетрапарез, дефицит массы тела 29 %, острый обструктивный бронхит». Из анамнеза известно, что ребенок родился от первой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, анемии, гестоза, острой респираторной вирусной инфекции (грипп). Роды первые, путем кесарева сечения. Масса при рождении 4300 г, длина тела 57 см, оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. С рождения состояние ребенка расценено как тяжелое, обусловлено признаками дыхательной недостаточности, синдромом угнетения центральной нервной системы. По данным медицинской документации, отмечался судорожный синдром. Проводилась респираторная поддержка в режиме CPAP (от англ. *constant positive airway pressure* — постоянное положительное давление в дыхательных путях). На вторые сутки синдром угнетения сменился повышенной нервно-

рефлекторной возбудимостью. Диагностирована пневмония, отменено энтеральное питание, назначена оксигенотерапия под кислородной палаткой, ребенок в тяжелом состоянии переведен из роддома в реанимационное отделение. Получал инфузционную терапию, Мидокалм®, Гопантеновую кислоту, L-Карнитин. Состояние ребенка стабилизировано, однако кислородозависимость сохранялась. Аудиологический и генетический скрининг не проводили. 12.03.2020 выписан под наблюдение педиатра поликлиники по месту жительства, 24.03.2020 состояние ребенка ухудшилось, нарастили симптомы угнетения центральной нервной системы, одышка. Ребенок госпитализирован в отделение пульмонологии. В течение месяца положительной динамики не отмечено, нарастили явления спастичности. Ребенок переведен в клинику СПбГПМУ в тяжелом состоянии.

При поступлении имеются нарушения сознания, на осмотр реагировал кратковременным открыванием глаз. Взгляд не фиксировал, за предметами не следил. Отмечались псевдобульбарные нарушения (нарушено глотание, сосание). Тонус значительно повышен в экстензорных группах мышц конечностей. Движения в суставах ограничены. Сухожильные рефлексы крайне оживлены. Выявлен ряд дизонтогенетических фенотипических особенностей — одутловатое, уплощенное лицо и переносица, короткая спинка носа, «готическое» небо, язык свернут в трубочку. Широкая и короткая шея, низко посаженные деформированные ушные раковины. Грудная клетка широкая, гипертрофизм сосков, диастаз прямых мышц живота. Кисти пронированы, I пальцы приведены. Гидроцеле и пахово-мононочная грыжа справа. Патологическая установка стоп. Ребенок осмотрен генетиком, предположительный диагноз: «Синдром Эдвардса? Синдром Пьера Робена?»

Были отмечены startle-реакции на неожиданный стимул (звук, вспышка света при проведении фотостимуляции, прикосновение). Генерализованная двигательная реакция (резкое вздрагивание) сопровождалась периодически бронхоспазмом. При динамическом наблюдении у ребенка отмечались пароксизмальные состояния в виде апноэ, миоклоний и эпизодов, напоминающих фокальные моторные приступы, приступы бронхоспазма. Проводилось мониторирование видеоэлектроэнцефалограммы в динамике, результаты которого не подтвердили эпилептический генез указанных пароксизмов (рис. 1).

Магнитно-резонансная томограмма головного мозга, проведенная в возрасте 3 мес., выявила признаки задержки миелинизации, повышение магнитно-

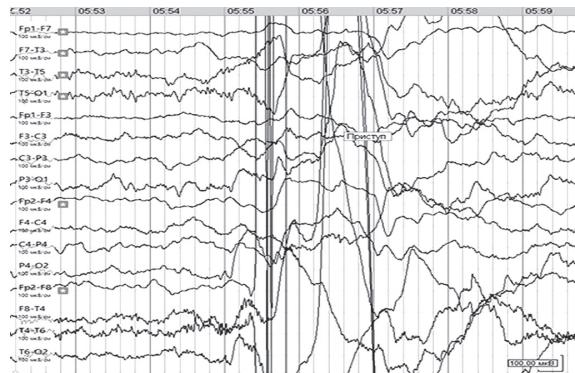


Рис. 1. Иктальная электроэнцефалограмма ребенка в возрасте 3 мес. Регистрируется миографический артефакт. Эпилептических изменений нет

Fig. 1. Ictal electroencephalogram of a child at the age of 3 months. A myographic artifact is registered. There are no epileptic changes

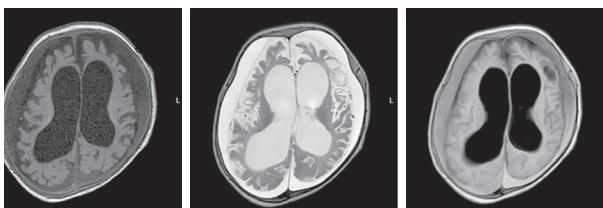


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 4 мес. Аксиальные срезы, T1ВИ, T2 ВИ, Flair. Наблюдается отрицательная динамика в виде кистозно-атрофических изменений в больших полушариях головного мозга с формированием атрофической гидроцефалии. Появление симметричных подоболочечных скоплений в виде субдуральных гигром

Fig. 3. Magnetic resonance imaging of a patient at the age of 4 months. Axial sections, T1 VI, T2 VI, Flair. There is a negative dynamics in the form of cystic-atrophic changes in the large hemispheres of the brain with the formation of atrophic hydrocephalus. The appearance of symmetrical subshell clusters in the form of subdural hygromas

резонансного сигнала задних отделов бледного шара с двух сторон (рис. 2).

Состояние ребенка оставалось тяжелым, отмечалось нарушение сознания, развивались разгибательные контрактуры в локтевых и коленных суставах, сохранялись неэпилептические пароксизмальные состояния в виде приступов бронхоспазма и апноэ. Startle-рефлексы были резко выражены, при любом тактильном раздражении отмечались вздрагивания — генерализованные миоклонии. По мере прогрессирования неврологических нарушений отмечалось нарастание кистозно-атрофических изменений, формировалась гидроцефалия. Данные магнитно-резонансной томографии в динамике, выполненные в возрасте 4 мес. приведены на рис. 3.

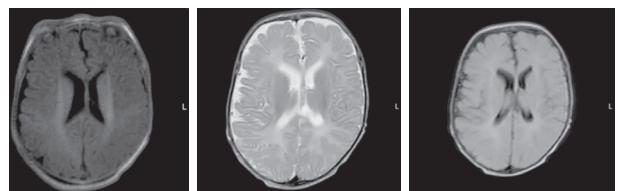


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 3 мес. Аксиальные срезы, T1 ВИ, T2 ВИ, Flair. Выявлены признаки задержки миелинизации, симметричные на уровне перироландической области. Архитектоника борозд и извилин не изменена

Fig. 2. Magnetic resonance imaging of a patient at the age of 3 months. Axial sections, T1 VI, T2 VI, Flair. The signs of delayed myelination, were found to be symmetrical at the level of the perirolandic region. The architectonics of the furrows and convolutions have not been changed

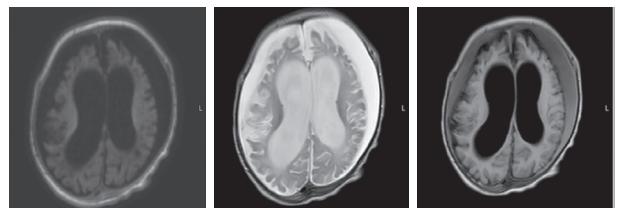


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 7 мес. Аксиальные срезы, T1 ВИ, T2 ВИ, Flair. Отмечается билатеральная кистозная энцефаломаляция больших полушарий головного мозга, атрофическое расширение наружных и внутренних ликворных пространств — умеренное нарастание степени выраженности изменений. Двусторонние хронические субдуральные гематомы (гигромы) — умеренное увеличение объема жидкости

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of a patient at the age of 7 months. Axial sections, T1 VI, T2 VI, Flair. There is a bilateral cystic encephalomalacia of the large hemispheres of the brain, atrophic expansion of the external and internal liquor spaces — a moderate increase in the severity of changes. Bilateral chronic subdural hematomas (hygromas) — a moderate increase in fluid volume

При проведении магнитно-резонансной томографии ребенку в возрасте 7 мес. выявлено умеренное нарастание степени выраженности атрофических изменений. Сформировалась билатеральная кистозная энцефаломаляция больших полушарий головного мозга, атрофическая гидроцефалия — расширение наружных и внутренних ликворных пространств. Двусторонние хронические субдуральные гематомы (гигромы) прогрессировали (рис. 4).

Учитывая выраженную клиническую картину по-вреждения головного мозга (хроническое нарушение сознания, спастичность, гипокинезия, явления ГЭ), нарастание структурных изменений головного мозга, для уточнения этиологии заболевания проведено генетическое обследование. Выполнено сек-

венирование экзома для определения генетических повреждений (мутаций) в ДНК, которые могут служить причиной наследственного заболевания. Выявлена мутация в гене *ATAD1*, ассоциированная с гиперэкплексией 4-го типа (618011). Изменение ДНК — 10:g.89514551C>A. Гиперэкплексия-4 — это аутосомно-рецессивное заболевание, дебютирующее в периоде новорожденности, фенотипические особенности которого совпадают с данными нашего пациента. Обнаружен ранее не описанный в литературе вариант в гомо/гемизиготной форме, приводящий к появлению стоп-кодона, с неясным клиническим значением. Для уточнения патогенности варианта рекомендовано обследование родителей пациента (секвенирование трио по методу Сэнгера).

Таким образом представлено клиническое наблюдение синдрома «скованного» (или «риgidного») ребенка, вызванного мутацией в гене *ATAD1*, который кодирует торазу, AAA + АТФазу, участвующих в контроле интернализации постсинаптического рецептора. Характерные клинические признаки, общие для всех пациентов с данным заболеванием — мышечная гипертония, отсутствие спонтанных движений, почти полное отсутствие моторного развития и феномен гиперэкплексии — наблюдались у данного ребенка. Такой фенотип характеризуется некупируемыми приступами, гипертонией и вызван биаллельными мутациями в гене *BRAT1*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай может представлять практический интерес для специалистов — неврологов, неонатологов, педиатров, обращая их внимание на то, что при наличии патологического гипертонуса с пароксизмальными состояниями у младенцев прежде всего следует исключать энцефалопатию, связанную с мутацией в гене *ATAD1*, и детскую эпилептическую энцефалопатию — синдром ригидности и мультифокальных приступов (RMFSL), демонстрирующий сходную клиническую картину.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Источник финансирования.** Не указан.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов Д.О., Атласов В.О., Бобров С.А., и др.; ФГБУ Сев.-Зап. федеральный мед. исслед. центр им. Алмазова В.А., Ин-т перинатологии и педиатрии. Руководство по перинатологии / под ред. Д.О. Иванова. СПб.: Информ-Навигатор, 2015. 1214 с.
2. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е. Неэпилептические пароксизмы у грудных детей. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 136 с.
3. Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., Приворотская В.В. Неэпилептические пароксизмы у детей: структура и феноменология // Специальное образование. 2017. № 4. С. 129–140.
4. Фомина М.Ю., Мелашенко Т.В., Павлова О.И. Неонатальные судороги у доношенных новорожденных: клинико-электрофизиологические особенности // Педиатр. 2018. Т. 9, № 5. С. 13–20. DOI: 10.17816/PED9513-20
5. Andrew M., Owen MJ. Hyperekplexia: abnormal startle response due to glycine receptor mutations // Br J Psychiatry. 1997. Vol. 170. P. 106–108. DOI: 10.1192/bjp.170.2.106
6. Bunod R., Doummar D., Whalen S., et al. Congenital immobility and stiffness related to biallelic ATAD1 variants // Neurol Genet. 2020. Vol. 6, No. 6. P. e520. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000520
7. Chevrel J., Berthier M., Bonneau D., et al. Hyperexplexia // Arch Pediatr. 1995. Vol. 2, No. 5. P. 469–472. (In French) DOI: 10.1016/0929-693x(96)81184-5
8. Hmami F., Wood S.E., Chaouki S., et al. Neonatal hyperekplexia with homozygous p.R392H mutation in GLRA1 // Epileptic Disord. 2014. Vol. 16, No. 3. P. 354–357. DOI: 10.1684/epd.2014.0663
9. Li H., Yang Z.X., Xue J., et al. Clinical and genetic analysis of hyperekplexia in a Chinese child and literature review // Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2017. Vol. 55, No. 2. P. 120–124. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.013
10. Mine J., Taketani T., Yoshida K., Yokochi F., et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia // Dev Med Child Neurol. 2015. Vol. 57, No. 4. P. 372–377. DOI: 10.1111/dmcn.12617
11. Moriyoshi H., Hata Y., Inagaki R., et al. A pedigree of hereditary hyperekplexia // Rinsho Shinkeigaku. 2018. Vol. 58, No. 7. P. 435–439. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-001129
12. Piard J., Essien Umanah G.K., et al. ATAD1 encephalopathy and stiff baby syndrome: a recognizable clinical presentation // Brain. 2018. Vol. 141, No. 6. P. e50. DOI: 10.1093/brain/awy100
13. Gahlot SA, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes // Neurol Sci. 2020. Vol. 416. P. 117051. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117051
14. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders. Elsevier, 2008.
15. Wolf NI., Zschocke J., Jakobs C., et al. ATAD1 encephalopathy and stiff baby syndrome: a recognizable clinical presentation // Brain. 2018. Vol. 141, No. 6. P. e49. DOI: 10.1093/brain/awy095

## REFERENCES

1. Ivanov DO, Atlasov VO, Bobrov SA, et al; Sev-Zap. Federal'nyj med. issled. centr im. Almazova VA; In-t Perinatologii i Pediatrii. Rukovodstvo po perinatologii. Ivanova DO, editor. Saint Petersburg: Inform-Navigator; 2015. 1214 p. (In Russ.)
2. Pal'chik AB, Ponyatishin AE. Neepilepticheskie paroxizmy u grudnyh detej. Moscow: MEDprecs-inform; 2015. 136 p. (In Russ.)
3. Pal'chik AB, Ponyatishin AE, Privorotskaya VV. Non-epileptic paroxysms in children: structure and phenomenology. *Special education.* 2017;(4):129–140. (In Russ.)
4. Fomina MYU, Melashenko TV, Pavlova OI. Neonatal convulsions in full-term newborns: clinical and electrophysiological features. *Pediatrician.* 2018;9(5): 13–20. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED9513-20
5. Andrew M, Owen MJ. Hyperekplexia: abnormal startle response due to glycine receptor mutations. *Br J Psychiatry.* 1997;170:106–108. DOI: 10.1192/bjp.170.2.106
6. Bunod R, Douummar D, Whalen S, et al. Congenital immobility and stiffness related to biallelic ATAD1 variants. *Neurol Genet.* 2020;6(6):520. DOI: 10.1212/NXG.0000000000000520
7. Chevre J, Berthier M, Bonneau D, et al. Hyperexplexia. *Arch Pédiatr.* 1995;2(5):469–472. (In French) DOI: 10.1016/0929-693x(96)81184-5
8. Hmami F, Wood SE, Chaouki S, et al. Neonatal hyperekplexia with homozygous p.R392H mutation in GLRA1. *Epileptic Disord.* 2014;16(3):354–357. DOI: 10.1684/epd.2014.0663
9. Li H, Yang ZX, Xue J, Qian P, Liu XY. Clinical and genetic analysis of hyperekplexia in a Chinese child and literature review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2017;55(2):120–124. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2017.02.013
10. Mine J, Taketani T, Yoshida K, Yokochi F, et al. Clinical and genetic investigation of 17 Japanese patients with hyperekplexia. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(4):372–377. DOI: 10.1111/dmcn.12617
11. Moriyoshi H, Hata Y, Inagaki R, et al. A pedigree of hereditary hyperekplexia. *Rinsho Shinkeigaku.* 2018;58(7): 435–439. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-001129
12. Piard J, Essien Umanah GK, et al. ATAD1 encephalopathy and stiff baby syndrome: a recognizable clinical presentation. *Brain.* 2018;141(6): e50. DOI: 10.1093/brain/awy100
13. Gahlot SA, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. *Neurol Sci.* 2020;416:117051. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117051
14. Volpe JJ. Neurology of the Newborn. 5<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Saunders. Elsevier; 2008.
15. Wolf NI, Zschocke J, Jakobs C, et al. ATAD1 encephalopathy and stiff baby syndrome: a recognizable clinical presentation. *Brain.* 2018;141(6): e49. DOI: 10.1093/brain/awy095

## ◆ Информация об авторах

**Мария Юрьевна Фомина** – д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: myfomina@mail.ru.

**Татьяна Владимировна Мелашенко** – канд. мед. наук, ординатор, Перинатальный центр, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

**Александр Бейнусович Пальчик** – д-р мед. наук, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: Axander57@mail.ru.

**Ольга Ивановна Павлова** – ординатор, отделение функциональной диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: eegenmg@mail.ru.

**Дамир Асиятович Малеков** – ординатор, отделение лучевой диагностики. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: d.a.malekov@gmail.com.

## ◆ Information about the authors

**Maria Yu. Fomina** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychoneurology AF and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: myfomina@mail.ru.

**Tatiana V. Melashenko** – MD, Cand. Sci. (Med.), Resident doctor, Perinatal Center. Department of Intensive Care and Neonatal Intensive Care. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: melashenkotat@mail.ru.

**Alexander B. Palchik** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Neonatology with courses of neurology and obstetrics-gynecology of FP and DPO. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: Axander57@mail.ru.

**Olga I. Pavlova** – Resident doctor, Department of functional diagnostics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: eegenmg@mail.ru.

**Damir A. Malekov** – Resident doctor, Department of Radiation Diagnostics. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: d.a.malekov@gmail.com.



## 内稳态与适应: 个体发育中躯体植物相互作用的病理生理方面的研究

### © HOMEOSTASIS AND ADAPTATION: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SOMATO-VEGETATIVE INTERACTION IN ONTOGENESIS

© Alexey A. Artemenkov

Cherepovets State University, Cherepovets, Russia

For citation: Artemenkov AA. Homeostasis and adaptation: pathophysiological aspects of somato-vegetative interaction in ontogenesis. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):89-101. <https://doi.org/10.17816/PED12489-101>

Received: 14.06.2021

Revised: 29.07.2021

Accepted: 27.08.2021

这篇综述介绍了从Yuriy Petrovich Pushkarev教授的观点, 关于血液循环和呼吸的躯体植物相互作用的信息。这些数据说明了内稳态和适应问题的复杂性和通用性, 以及许多问题的未解决性质, 这些问题对于理解身体内部环境的稳定性和建立规范的边界很重要。研究表明, 在人体的神经体液系统中, 各种功能系统的组成部分不断地相互作用, 以保证呼吸和血液循环的接口, 并形成系统间的连接。在动物和人类在出生后的个体发生的功能形成的一些方面被考虑。内稳态是指体内指标的内部平衡, 但其值由于中心点与周缘的功能整合而不断变化。获得有用的适应结果的过程具有生理指标的不对称性, 系统间的相互作用保证了适应环境条件下内稳态常数的平衡。随着超过阈值的环境影响和内稳态参数的改变, 为了维持一定水平的稳定状态, 会发生补偿性和适应性反应, 通过系统间连接的形成, 消除或限制有害因素的作用, 优化身体与环境的相互作用。对某些疾病和应激影响下机体功能改变的病理生理机制进行了分析。在Y.P. Pushkarev的思想背景下, 进一步研究躯体植物相互作用, 将揭示动物和人体内功能同步的真正机制, 从而理解其作为一个独立的自我调节系统的存在。

**关键词:** 个体发育; 躯体植物相互作用; 内稳态; 适应; 整合; 补偿。

The review presents information on the somatovegetative interaction of blood circulation and respiration from the point of view of the views of Professor Yu.P. Pushkarev. Data are presented that speak of the complexity and complexity of the problem of homeostasis and adaptation, the unresolved many issues that are important for understanding the stability of the internal environment of the body and establishing the limits of the "norm". It has been shown that within the neurohumoral system of the body, the interaction of various components of functional systems is constantly carried out, ensuring the conjugation of respiration and blood circulation with the formation of intersystem links. Some aspects of the formation of functions in animals and humans in postnatal ontogenesis are considered. It is emphasized that homeostasis is an internal balance of indicators in the body, but its values are constantly changing due to the center-peripheral integration of functions. It was emphasized that the process of achieving a beneficial adaptive result is characterized by the asymmetry of physiological indicators, and the intersystem interaction ensures the balancing of homeostasis constants in terms of adaptation to environmental conditions. It has been shown that over-threshold environmental influences and homeostasis parameters shift in the body, compensatory-adaptive reactions occur, aimed at maintaining a certain level of stationary state, eliminating or limiting the effect of the harmful factor and optimizing the interaction of the organism and the environment due to the formation of intersystem links. Analyzed the pathophysiological mechanisms of changes in function in certain diseases and stress effects. It is shown that the further study of the somatovegetative interaction in the context of the ideas of Yu.P. Pushkarev will allow revealing the true mechanisms of synchronization of functions in the organism of animals and humans in order to understand its existence as an independent self-regulating system.

**Keywords:** ontogenesis; somatovegetative interaction; homeostasis; adaptation; integration; compensation.

## 绪论

在生物体稳定存在的条件下, 以及在补偿和适应过程的实施中, 在出生后个体发生和系统间连接的躯体植物相互作用的概念是由Yuriy Petrovich Pushkarev教授发展的。Yuriy Petrovich Pushkarev是神经系统生理学领域的著名专家。他在动物和人类躯体和植物功能的神经调节机制研究方面做出了重要贡献。他详细研究了脊髓突触和自主神经节中介体转化的定量特征。在动物实验中, 已经证明在低血糖和糖尿病的条件下, 节前神经元的突触前末端的功能和向突触间隙释放介质的强度受到损害。实验证实, 交感神经高度紧张症是动脉高血压发生发展的主要原因。阐明了外周自主神经节在内脏器官自主调节中的作用。这些重要的研究为自主神经形成调节呼吸功能的研究奠定了基础。在未来, Pushkarev是第一个开发出一种全面评估不同年龄儿童和动物的躯体内脏不对称和营养状况的方法的人。躯体和营养不对称之间的密切关系显示, 侧化结构参与调节的心脏呼吸系统在个体发生被揭示。这些结果为其追随者进一步研究内脏器官营养调节机制奠定了基础。因此, Pushkarev的学生正在全面研究动物和人类功能系统的系统间(躯体植物)相互作用。

事实上, 人与动物体内稳态的稳定性和功能的可靠性在很大程度上是由躯体植物相互作用来保证的, 其中一个特殊情况是心肺耦合。心肺耦合表现在调节许多自主神经和体细胞神经的冲动活动, 在此基础上, 身体长期保持内部环境的稳定性和最佳适应。

内稳态和适应是生物在多细胞生物进化过程中形成的主要特性。适应和内稳态平衡之间的生物学联系在于建立和维持内环境平衡, 即生物体可以生存于不断变化的外部环境中。尽管对身体内部环境的稳定性进行了如此长的研究, 但内稳态和适应问题至今仍与生理学有关, 因为对“内稳态—适应—不适应—补偿”这一复杂的相互作用系统的理解仍不完全清晰。心肺交互在正常、病理和极端条件下的生理意义尚不清楚。对这一现象的不断研究, 既有实验研究, 也有理论研究, 使用的数学模型是[37]。

Yu.V.Natochin指出《内稳态》概念的通用性, 以及对一些最初的和关键的问题缺乏答案, 而这些问题一直没有得到研究者的考虑[20]。例如: “为什么以及如何批准标准传感器?”, “标准是什么? 为什么自然选择了系统配置的值?”这些问题以前没有被研究人员提出过, 但它们对于理解生理学的一些关键问题很重要。作者指出, 它们不仅涉及将各项指标达到一定标准的生理基础, 而且涉及标准本身如何工作。这个问题也还没有得到解决。Yu.V.Natochin认为, 当“内标”的价值发生变化时, 也有必要关注身体的这些状态。在这种情况下, 不需要改变生理过程的方向, 而是要努力恢复“标准”, 找出其异常的机制, 最终促进异常参数回归到规范的边界。

需要注意的是, 一方面, 我们通常认为适应是体内稳态的一种表现。事实上, 在进化发展过程中产生的内部环境的稳定状态(内稳态)使身体能够适应环境。在这种情况下, 机体的适应是由

维持稳定水平的生理生化参数的稳态过程和反应所决定的。换句话说，最佳适应是机体在特定条件下正常生活所必需的反应系统。也就是说，我们可以很有把握地说，身体的任何一种适应都是以内环境平衡为基础的。此外，内稳态的机制可以是极其多样的，旨在消除有害影响，寻求不平衡的一个或另一个指标，使其超越规范。

然而，只有完整的生物体才能适应，而不是单个细胞或器官（尽管经过长期的适应，变化发生在细胞和亚细胞水平）。因此，适应不仅受制于内稳态法则。然而，生物在适应过程中获得的结构和功能特性（系统结构痕迹）创造了保护性的适应效应，而结构的适应性稳定，表现为身体组织抵抗各种环境因素的增加，为进一步发展和改进提供了机会[16]。

身体的内部环境只是它的一小部分。从这个观点来看，适应不能是内稳态的标志。但有一点是显而易见的，适应总是旨在找到系统中最稳定的状态，使身体的指标保持在生理规范的状态，尽管存在的条件发生了变化。改变环境条件最常导致身体的不适应，包括旨在消除一个新的反应水平和恢复紊乱的内环境平衡的代偿反应[15]。但是，内稳态并不是简单的身体物理化学特性的稳定。这是一种特殊的稳定性，其特征是在《规范》条件下不断变化的过程的稳定性。在这种情况下，内稳态的生物学特征不仅由适应过程的持续时间决定，而且由适应过程的意义决定。提供内稳态的反应可以旨在维持稳态水平，协调复杂的过程，以消除或限制有害因

素的作用，在不断变化的生存条件中发展或保持有机体与环境之间相互作用的最佳形式。所有这些过程决定适应，而任何一种适应都是建立在内稳态的基础上[9]。

但为了揭示内稳态和适应的本质，有必要了解不仅存在于个体发生层面，而且存在于进化层面的所有复杂问题，因为生物体对各种因素的适应是通过自然选择发生的。在选择过程中，适者生存的生物具有更稳定的内稳态发生在人类和动物种群中。这就是为什么在进化发展的过程中，生物体，从最简单的到多细胞的，都形成了支持稳态的结构和机制。

本研究的目的是在从Pushkarev关于生后个体发生中躯体植物相互作用的科学观点和生理系统的可靠性的角度，总结关于维持内稳态平衡和适应机制的现有数据。

### 内稳态和适应成分的神经体液相互作用

P.K. Anokhin的功能系统是解释任何复杂程度的自适应过程的本质的最公认的理论之一，包括调节和多参数交互的稳态水平的功能系统。根据这一理论，在内稳态水平的功能系统活动中，内部环境的一个指标的变化会立即影响其他相关功能系统活动的结果。内稳态建立在各种功能系统的多参数交互作用的基础上，而通过反向传入的自适应结果以信息全息图像的形式保留在动作结果的受体结构上[2, 30]。

然而，大脑的高级部分参与了内稳态调节的过程。这项工作中获得的事实表明[53]，大脑皮层参与了，例如，在执行智力任务时心肺同步的变化。虽然系统间的相互作用从属于大脑皮层，但应该说，维持身体生命活动在恒定水平上的主要机制是生理功能的自我调节。它是在自然选择过程中直接形成的。生物在适应环境的过程中，形成了各种生理性质的调节机制（神经体液和免疫机制）。这些机制旨在实现和维持机体内部环境的相对动态稳定性。正是众多调节系统内和非系统相互作用的个体机制产生了相反的作用，相互平衡，导致了移动生理背景的建立，并使身体保持相对的动态稳定性，尽管环境的变化和变化发生在动物和人类的生命[14]。

对新生幼鼠的实验证实了这一点，这让我们得出结论，出生后立即躯体内脏系统间的相互作用主要是通过近分钟和多分钟范围的慢波振荡来实现的。同时，十秒范围的节奏在整合过程中没有发挥重要作用。在这种情况下，心肺交互作用，在近分钟和多分钟范围内更明显的调节，减少，在十秒范围内轻微增加的调节[27]。另一方面，在人类（新生儿）中，心脏和肺之间的工作是通过脑干和自主神经系统的化学感觉通路进行的，这导致心肺同步。在个体发生中这种持续的生理相互作用的变化可以用来决定早产儿的成熟度[40]。个体发生早期生理系统功能的可靠性是由它们在相对休息状态下的功能活动增加来保证的。生理系统活动发生显著质的变化的时期是6-7年。在9-10岁时，随着中枢神经系统（CNS）和下丘脑-垂体轴对其他器官和系统的调节作用增加，系

统组织的发展以个体系统要素的高度专业化和整合为特征[26]。

因此，毫无疑问，内稳态保持人体内部的平衡和功能的稳定。作为适应储备的内稳态反映了它的重要性。这使我们可以把内稳态看作是生物体在环境因素影响下适应环境的基础[23]。在功能和内稳态的激素调节器中，应该指定催产素。催产素与功能上相互关联的介质、肽和类固醇激素参与了体生不同阶段的躯体内脏失调的形成机制[33]。即使在个体发育的后期（老年人），躯体植物相互作用的中心机制的功能也被揭示出来[32]。毫无疑问，心血管系统个体发生的异时发育和心肺耦合的低效导致了植物功能调节机制的不匹配。在这种情况下，生命活动是在不稳定适应模式下进行的，这体现在生长的机体疲劳增加，对不良反应的抵抗力降低[17, 18]。这些事实表明，系统间的联系是机体抵抗应激因素和适应综合征影响的基础。心肺系统间整合的特点在于改变教育过程中大脑活动的指标。例如，只有40%的学生在情绪紧张的条件下学习时形成适应结果，60%的学生的适应能力不足，导致身体的精神植物性紊乱[45]。如果心血管和呼吸系统的活动与重力（直立）和热应激不同步则是另一回事[48, 54]。

在个体发育过程中，可以清楚地看到适应性系统机制的形成。对人体内部环境参数进行定性和定量的适应性调整，当一个人在休息和体力活动后成长和发展时，其特点是在肌肉活动和个体发育后期的恢复期，该系统具有更高的效率和成本效益。实验数据表明，当

任何功能系统受到破坏，功能的平衡调节被破坏时，保护机制的动员就会呈现出明显的活力，在实现皮层-皮层下关系的基础上，中心与外周之间的关系发生了显著的重组，反映了运动功能和营养功能的耦合。但共轭函数的最佳相互作用，显然有助于其元素的不对称性。很明显，机体某一功能系统发生的任何变化，都是机体与外界环境相互作用，形成系统内联系的结果。同时，这些变化的必要条件是相互作用的不对称和不平衡，这些不对称和不平衡在某种程度上破坏了内稳态。因此，生理系统中的非对称相互作用原理可以被认为是生理系统分析的一个具体原理[25]。

因此，可以假设，相互关联的功能的特点和它们之间联系的密切程度，是反映中枢神经系统在遗传上预定或形成的同步（调动）身体各功能系统能力的最重要的标准。

### 内稳态和心肺耦合

在出生后形态功能同步的所有阶段，都存在一个系统性的发育周期，即由遗传决定的主导功能机制的变化。人类生命的这些关键时期与实现内稳态的效应器之间的关系的深层重新安排有关，并在组织的《基本模块》层面上实现。此外，很明显，中枢神经系统的各种神经系综能够参与系统活动的多个机制的实施，而不是一个。但是，中枢神经系统在实施系统过程的每个阶段的某个或另一个结构的参与程度是不同的，而且随着适应性技能的形成和巩固，在个体发生的过程中是非常不同的。因此，在动物和人类的个体发生中，躯体

系统和内脏系统之间存在着密切的相关性，它们依赖于功能系统个体成分的成熟程度。此外，在出生个体发育中，参与心肺系统调节的皮层-丘脑、茎和外周水平的侧方不对称结构也被注意到。可以确定的是，实现一个有用的适应性结果的过程的特征是不对称的生理指标，主要是心肺耦合一躯体内脏相互作用的主要标志。功能不对称系数的高值与适应过程的动员有关，而它的降低与实现一个有用的适应结果有关[4]。

此外，系统间整合的加强确保了对身体气体稳态的低氧和高碳酸血症干扰的化学反应的最佳性，并反映了运动员在高强度有氧负荷下心肺系统适应性设置的准确性[7]。从而证实了训练过程中不同方向的运动员心率变异性与外呼吸之间的关系。为发展速度和力量素质而训练的运动员，并没有像那些为耐力训练的运动员那样有效地改善心肺系统在休息时的节约机制[10]。另一方面，很明显，在身体活动中，心肺系统参数的变化主要发生在保证一个人执行运动动作的最积极的子系统中[8]。相反，在放松状态和慢睡眠时，心肺同步程度随着交感神经和副交感神经活动的相应贡献而增加[42]。

同时，在恢复心率变异性方面的自主神经系统参数的平衡，以确保高功能稳定性和稳态的正常化时，瞬时速度的重要性增加。事实证明运动对身体的有效作用是在运动后加速营养调节和体内平衡的正常化[35]。有证据表明，情感视觉刺激也会影响呼吸和心率的同步。甚至，有证据表明，在觉醒期间，而不是在中性状态时，有明显的心肺同步[51]。

因此，我们正在处理生命活动的各种条件、病理条件和极端条件下的呼吸和血液循环的相互作用。这证明了人体适应性变化的调节是由于生理系统的不断相互作用而进行的。呼吸系统和循环系统之间的相互关系决定了它们相互补偿的可能性：任何一个系统功能的异常都会引起另一个系统反应的补偿性放大。适应反应的最后阶段是维持氧稳态以确保必要的生理功能[11]。

一些作者认为，心肺同步和营养指标的不对称性足以有力地保证稳态参数的稳定性。研究发现，心肺同步性试验导致休克指数和心脏指数降低不足，外周血管总阻力增加。也就是说，在进行有体力活动的测试时，大脑血流动力学可能具有显著的不对称性[12, 31]。在此，有必要注意呼吸波动、脑血流速度、动脉压量与脑血供自动调节之间可能存在的相移关系[50]。

所以，两侧功能不对称系数，不仅在静止状态下检测，而且通过计量功能测试、侧化温度、电和其他影响，可以视为非特异性准则。这反映了局部系统和皮层与内脏活动，并允许我们提供关于正常和病理条件下生命活动的新的定量信息。它也可以作为营养状态的一个额外特征，一个极端条件下病理结果严重程度的预后标准。

### 内稳态和函数的共轭补偿

在维持正常和病理条件下体内环境稳定的生命维持系统中，血液循环和呼吸传统上在生理和临床研究中是最重要的。在测量呼吸和肌肉负荷的条件下，

呼吸和血液循环的结合以模糊的形式表达，缺乏线性相关。这可能表明多变量参与和调节这些系统活动的机制的组合。这表明了这些系统活动的多变量参与和调节机制的组合。但在一些机制中，在体力和呼吸消耗、心理情绪压力、肌肉装置的本体感受影响被激活，包括呼吸肌、呼吸道受体，以及，最后，最强大的高碳酸和低氧效应[3]。

K.V. Sudakov指出，决定人类行为活动的功能系统中的信息，主要是由它们调节的内稳态指标与行为活动结果的比率。在系统和有效的人类活动中，揭示了脑电图 $\alpha$ 节律的相干连接的几何图像。这些图像在不同阶段动态变化，反映了行为结果的接受者的多层次组织[28, 29]。

很明显，内稳态扩展到细胞内和细胞间环境、血液的许多参数，似乎是一条稳态曲线，在温血动物和人类中，它可以随着行为和生活方式的变化而波动。今天，人们相信健康是一种身体状态，在这种状态下，身体的资源有足够的能力维持体内平衡，而在这种状态被破坏后又恢复到体内平衡。因此，人类健康状况准确地反映了机体的内稳态，即当外部环境发生变化时，机体保持内部环境相对稳定的能力[21]。通过无创的脊髓刺激，躯体内脏相互提供腹肌和浅表血流量的激活，对肺的自发通气有明显的影响，并增加下肢皮肤的灌注[19]。另一方面，我们看到在神经性抑郁症中存在着皮层间和皮层与皮层下整合过程的功能障碍。这导致了对大脑两个半球前后部分活动的有序互动的系统性组织的破坏[13]。但也可以说，一个人的心

肺同步取决于神经系统的类型、心理情绪应激和躯体病理。事实上，心肺同步的重要指标表征了成人和儿童身体的调节和适应能力[22]。根据这一事实，在压力和冥想期间的稳态反应伴随着躯体和自主神经形成活动的变化。同时，在副交感神经反应中发生的心肺同步调节了冥想时大脑和自主神经系统的活动[39, 41]。因此，频繁和长期的压力会逐渐累积，并可能导致健康相关的问题。可以假设，任何应激状态都会引起血流动力学的变化，并导致系统间相互作用的失配[43]。

最近的动物研究证实了心肺耦合在高血压发病机制中的重要性。在有高血压遗传易感史的健康人中，心肺耦合的研究揭示了系统间连接的早期破坏[52]。相反，在清醒状态下心肺同步和放松是一个人健康的指标。如果白天休息时的放松接近睡眠时的深度放松，那么会感到健康，精神状态更好，抑郁情绪也不那么明显[38]。

这允许人通过社会和生物适应机制来适应环境条件。但适应过程有自己的特点，体现在种族、生化、基因的变化，让形成人的生态肖像的想法[1]。适应是机体与外界环境相互作用，导致组织结构和功能发生变化的复杂过程。机体的主要特性是机体的代偿性和适应性反应，这些反应保证了机体内环境的稳定。尽管在大多数情况下，身体抵抗环境影响的能力是内稳态。换句话说，内稳态是生物体适应环境的能力，使其有机会在很长一段时间内独立于环境。内稳态是人体所有系统功能的一个完整的生理生化指标。

内稳态的形态功能底物是整个机体的细胞、组织、器官和器官系统，以及调节功能的神经体液系统。尽管如此，下丘脑还是应该被认为是内稳态的最高中心，其提供了代谢和温度的体内平衡，由于体温调节是一种进化适应，被认为是生物体的生存策略[46]。在这方面，下丘脑核局部网络的特征和神经肽作用的原理，不仅是体内平衡的调节，而且是生物体的内源性时间的基础[34]。

这些研究的分析表明，心肺系统参与了一个非常特定的时间模式的同步动力学：波动经常不同步，但很快又回到同步状态。这种同步性取决于年龄和健康状况。与冠心病患者相比，健康人的呼吸节奏和心脏工作之间有更大的心肺同步。然而，无论年龄和疾病是否存在，也有多次短发作的不同步的病例。因此，我们可以得出结论，短动态去同步化可以促进心脏和呼吸节律的相互协调，创造间歇性同步发作。这有助于心肺系统适应各种外部和内部因素。心肺同步很可能是呼吸控制改变的主要标志[36, 47]。

因此，在一个单一稳态系统的生物体中，由于该系统各组成部分的持续神经体液交互作用，形成了它们的功能共轭，这保证了适应过程的能量成本最小化。当功能缺陷明显且不能通过重组受损结构的活动在局部水平上得到补偿时，则补偿反应具有泛化性质，覆盖许多机体系统的各个组织层次（从实施紧急的，然后是长期的补偿反应开始，这可以被称为适应[24]）。为了训练心肺同步，目前使用横膈膜呼吸，缓慢的有规律的呼吸练习，穴位按压和适应原。

在其帮助下，有可能使自主神经系统的平衡正常化，减少消极情绪，最终提高身体的适应性[5,44,49,55]。

因此，在呼吸和体力消耗过程中，植物状态的变化延伸到所有的植物反应和植物张力，反应性和植物活动的维持。同时，激活交感神经与肾上腺系统是适应和优化能量交换的适当手段。可以假设生理系统功能的可靠性和在个体发生过程中保持恒定水平的稳态是由功能系统的个体环节从泛化和高不稳定的功能活动向专业化、经济化和一体化的转变来保证的。但可以认为，各种适应不良表现与机体功能系统的状态有有机联系。尤其重要的是，失调症的发病机制是基于中枢神经系统结构的躯体营养关系的异常[6]。

## 结论

稳态和适应是进化发展的过程，目的是确保动物和人类在栖息地的最佳生命活动。事实上，这是两个相互关联、相互依赖的过程。它们是基于躯体植物系统间的连接，其决定了多细胞生物在个体发生中的内部环境的稳定性。维持这种稳定性的主要机制是调节躯体神经和自主神经的冲动活动，同时维持皮层与皮层下的功能整合。此外，在个体发育的所有阶段，对内稳态和适应的组成部分进行神经体液调节。一种特殊的情况，躯体植物相互作用是心肺耦合和不对称的营养指标。因此，非对称相互作用的原则似乎是身体各功能系统活动的一个具体原则。

但在显著的外部影响下，会出现不适应、内稳态结构的破坏及其异常。

在这种情况下，出现系统间相互作用的破坏，功能的失同步，中枢和外周神经体液过程的整合异常，因此，会出现补偿性和适应性反应。

很明显，当任何功能系统受损和内稳态被破坏时，代偿和适应机制就会被激活。因此，在皮层与皮层下相互作用的基础上，中枢和外周之间的关系有了明显的重组，反映了躯体功能和营养功能的结合。

综上所述，Pushkarev关于生理系统中躯体植物相互作用的思想的进一步发展，对于建立在不断变化的环境条件下人类正常活动中身体功能的真正耦合机制具有重要意义。

## 附加信息

**利益冲突。**作者声明本篇文章的发表方面不存在明显或潜在的利益冲突。

**资金来源。**作者声称这项研究没有资金支持。

## REFERENCES

1. Agadzhanjan NA, Konovalova GM, Ozheva RSh, Urakova TJu. Vozdejstvie vneshnih faktorov na formirovanie adaptacionnyh reakcij organizma cheloveka. *Novye tehnologii*. 2010;(2):142–144. (In Russ.)
2. Anohin PK. Ocherki po fiziologii funkcional'nyh system. Moscow: Medicina; 2013. 447 p. (In Russ.)
3. Artemenkov AA, Sinel'nikova EV. Soprjazhenie dyhanija i krovoobrashhenija kak pokazatel' kompensatornyh vozmozhnostej organizma In: Biohimicheskie i biofizicheskie mehanizmy fiziologicheskikh funkcij. Saint Petersburg, 1995. P. 14. (In Russ.)
4. Artemenkov AA, Gerasimov AP, Sinel'nikova EV, Smirnov ON. Kojefficient bilateral'noj asimmetrii v ocenke jeffektivnosti mezhsistemnogo vzaimodejstvija. In: Trudy mezhvedomstvennogo nauchnogo soveta po eksperimental'noj i prikladnoj fiziolo-

- gii. Razvitiye teorii funkcional'nyh sistem. Moscow: 1999. 360 p. (In Russ.)
5. Artemenkov AA. The complex program of health improvement in students with deadaptation disorders. *Russian Medical Journal*. 2017;23(3):142–147. (In Russ.) DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-142-147
  6. Artemenkov AA. Dezadaptivnye narushenija u cheloveka i ih kompensacija. Cherepovec: ChGU; 2018. 141 p. (In Russ.)
  7. Bilioz NV, Baranov VI, Bobrova YuV, et al. Inter-system integration and chemoresponsiveness of cardiorespiratory system in athletes according to their sports qualification. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal*. 2018;(3):140–152. (In Russ.) DOI: 10.23648/UMBj.2018.31.17224
  8. Vanjushin YuS, Hajrulin RR, Elistratov DE. Diagnostics of the functional state of athletes according to the indicators of the cardiorespiratory system. *Vestnik ChGPU Ila Jakovleva*. 2017;(1):12–17. (In Russ.)
  9. Gorizontov PD. Gomeostaz. Moscow: Medicina; 1976. 576 p. (In Russ.)
  10. Grechishkina SS, Shahanova AV, Dautov YuYu. The relationship of indicators of heart rate variability and external respiration of athletes with different orientation of the training process. *Vestnik Adygejskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija 4: Estestvenno-matematicheskie i tehnicheskie nauki*. 2012;(1): 98–107. (In Russ.)
  11. Donina ZhA. Mezsistemnye vzaimootnoshenija dyhanija i krovoobrashhenija. *Fiziologija cheloveka*. 2011;37(2):117–128. (In Russ.)
  12. Zabolotskikh AI, Zabolotskikh NV. Influence of the test of cardiorespiratory synchronism on the main parameters of central hemodynamics. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014;(5):52–55. (In Russ.) DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-52-55
  13. Ivonin AA, Ciceroshin MN, Kucenko DO, et al. Characteristics of disturbances of intercortical and cortical-subcortical integration in various clinical forms of neurotic depression. *Fiziologija cheloveka*. 2008;34(6):10–22. (In Russ.)
  14. Kazakov VN. Gomeostaz. Soobshchenie 2. Homeostasis. Report 2. The organism and functions control necrologue in memory of Victor Yuryevich Nnikolenko guidelines for authors. *Archives of clinical and experimental medicine*. 2018;27(1):91–98. (In Russ.)
  15. Maslov YuS. Homeostasis is the main property of living organisms. *Medicina XXI vek*. 2007;(6):74–81. (In Russ.)
  16. Meerson FZ. Zashhitnye jeffekty adaptacii i nekotorye perspektivy razvitiya adaptacionnoj mediciny. *Uspehi Fiziologicheskikh Nauk*. 1991;22(2):52–89. (In Russ.)
  17. Minina EN, Bogach IN, Fajnzil'berg LS. Novye podhody k ocenke kardiorespiratornogo soprjadzenija. *Problemy sovremennoj nauki i obrazovanija*. 2015;11(41):70–75. (In Russ.)
  18. Minina EN, Lastoveckij AG. Expresses assessment of the risk heart disorders in the students using the phasometry of the ecg signal. *Journal of New Medical Technologies*. 2018;25(2):76–83. (In Russ.) DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16054
  19. Moshonkina TR, Minjaeva AV, Lobov GI, Gerasimenko YuP. Somato-visceral'nye vzaimodejstvija pri neinvazivnoj stimuljacii spinnogo mozga. In: Materialy XXIII s'ezda fiziologicheskogo obshhestva im. IP. Pavlova s mezhdunarodnym uchastiem. Voronezh: Izd. ISTOKI; 2017. P. 1597–1599. (In Russ.)
  20. Natochin YuV. Homeostasis. *Progress in Physiological Science*. 2017;48(4):3–15. (In Russ.)
  21. Novosel'cev VN. Zdorov'e organizma i gomeostaz. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2011;10(1):119–122. (In Russ.)
  22. Potjagajlo EG, Pokrovskij VM. Cardiorespiratory synchronism in assessing the functional state and regulatory and adaptive capabilities of the body in children. *Fiziologija cheloveka*. 2003;29(1):59–63. (In Russ.)
  23. Putrov SYu. O gomeostaze biologicheskogo organizma cheloveka kak naibolee zhelatel'nom rezhime funkcionirovaniya sistemy. *Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk*. 2015;(1):261–264. (In Russ.)
  24. Pushkarev YuP, Artemenkov AA, Gerasimov AP, et al. Kompenzatorno-adaptacionnye vozmozhnosti organizma vzroslyh i detej. Proceedings of the International scientific and practical conference "Gigiena jekologija i reproduktivnoe zdrav'e podrostkov"; 1999 may 17–18; Saint Petersburg. SPbGPMA; 1999. P. 10–11. (In Russ.)
  25. Pushkarev YuP, Artemenkov AA, Gerasimov AP, Sinel'nokova EV. Stanovlenie sistemnyh mehanizmov adaptacii v ontogeneze. In: Optimizacija serdca i mozga nemedikomentoznymi metodami: materialy simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem. Tambov: TGU; 2000. P. 102–104. (In Russ.)
  26. Pushkarev YuP. Dynamics of somato-vegetative interaction in the ontogenesis of animals and humans. *Pediatr*. 2014;5(1):103–106. (In Russ.)
  27. Sizonov VA, Dmitrieva LE, Kuznecov SV. Somato-visceral intersystem interactions in newborn rat pups against the background of depression of motor activity. *Zhurnal jevoljucionnoj biohimii i fiziologii*. 2015;51(4):290–298. (In Russ.)
  28. Sudakov KV. Towards the theory of the unity of the material and the ideal in human activity. *Human Being*. 2011;1:70–75. (In Russ.)

29. Sudakov KV, Dzhebrailova TD, Korobejnikova II. Geometric images of coherent relationships of the alpha rhythm of the electroencephalogram in the dynamics of the systemic productive activity of a person. *Russian Journal of Physiology*. 2011;97(6):580–589. (In Russ.)
30. Sudakov KV. Holographic construction of integrative activity of the brain. *Russian Academy of Sciences. Biological Series*. 2012;1:61–71. (In Russ.)
31. Tkachenko DS, Chub IS. The influence of physical activity on the tone of the cerebral vessels in students. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2016;6:121. (In Russ.)
32. Ust'janceva OJu. Peculiarities of reaction of central hemodynamics in elderly people with different level of physical fitness on short-term physical exertion with high proprioceptive activation. *Aspiranskij vestnik povolzh'ja*. 2014;14(5–6):23–25. (In Russ.)
33. Chernysheva MP, Nozdrachev AD. Nonapeptide oxytocin: somatic and visceral functions in some psychopathologies. *Psycho-Pharmacology Biological Narcology*. 2009;9(3–4):2574–2590. (In Russ.)
34. Chernysheva MP, Nozdrachev AD. Neuroendocrine hypothalamus as a homeostat of endogenous time. *Zhurnal jevolucionnoj biohimii i fiziologii*. 2017;53(1):3–15. (In Russ.)
35. Sheptikina TS, Sheptikin SA. Method for accelerated heart rate balance after exercise. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2016;4: 311–315. (In Russ.) DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.04.134.p311-315
36. Ahn S, Solfest J, Rubchinsky LL. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306(5):755–763. DOI: 10.1152/ajpheart.00314.2013
37. Ben-Tal A. Computational models for the study of heart-lung interactions in mammals. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2012;4(2):163–170. DOI: 10.1002/wsbm.167
38. Bonin von D, Grote V, Buri C, et al. Adaption of cardio-respiratory balance during day-rest compared to deep sleep – an indicator for quality of life? *Psychiatry Res*. 2014;219(3):638–644. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.06.004
39. Chang CH, Lo PC. Effects of long-term dharma-chan meditation on cardiorespirator synchronization and heart rate variability behavior. *Rejuvenation Res*. 2013;16(2):115–123. DOI: 10.1089/rej.2012.1363
40. Clark MT, Rusin CG, Hudson JL, et al. Breath-by-breath analysis of cardiorespiratory interaction for quantifying developmental maturity in premature infants. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;112(5): 859–867. DOI: 10.1152/japplphysiol.01152.2011
41. Jerath R, Harden K, Crawford M, et al. Role of cardiorespiratory synchronization and sleep physiology: effects on membrane potential in the restorative functions of sleep. *Sleep Med*. 2014;15(3): 279–288. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.10.017
42. Jerath R, Barnes VA, Crawford MW. Mind-body response and neurophysiological changes during stress and meditation: central role of homeostasis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2014;28(4): 545–554.
43. Koshova SP, Krut AH. Characteristics of stress resistance and adaptive potential in the training of doctors in the system of postgraduate education. *Wiad Lek*. 2018;71(7):1379–1384.
44. Lin IM. Effects of a cardiorespiratory synchronization training mobile application on heart rate variability and electroencephalography in healthy adults. *Int J Psychophysiol*. 2018;134:168–177. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.09.005
45. Marakushin D, Chernobay L, Vasylieva O, Karmazina I. Intersystem integration in terms of the educational process in the initial courses of higher medical school. *Georgian Med News*. 2016;256–257: 88–92.
46. Marino FE. The influence of thermal inputs on brain regulation of exercise: An evolutionary perspective. *Prog Brain Res*. 2018;240:269–289. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.07.005
47. Nguyen CD, Dakin C, Yuill M, et al. The effect of sigh on cardiorespiratory synchronization in healthy sleeping infants. *Sleep*. 2012;35(12):1643–1650. DOI: 10.5665/sleep.2236
48. Nose H, Kamijo YI, Masuki S. Interactions between body fluid homeostasis and thermoregulation in humans. *Handb Clin Neurol*. 2018;156:417–429. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00025-4
49. Panossian A, Seo EJ, Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biolo. *Phytomedicine*. 2018;50:257–284. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204
50. Uryga A, Placek MM, Wachel P, et al. Phase shift between respiratory oscillations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure. *Physiol Meas*. 2017;38(2):310–324. DOI: 10.1088/1361-6579/38/2/310
51. Valenza G, Lanatà A, Scilingo EP. Oscillations of heart rate and respiration synchronize during affective visual stimulation. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. 2012;16(4): 683–690. DOI: 10.1109/TITB.2012.2197632
52. Xie L, Li M, Dang S, et al. Impaired cardiorespiratory coupling in young normotensives with a family history of hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(11):2157–2167. DOI: 10.1097/JH.0000000000001795

53. Zhang J, Yu X, Xie D. Effects of mental tasks on the cardiorespiratory synchronization. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;170(1):91–95. DOI: 10.1016/j.resp.2009.11.003
54. Zhang Q, Patwardhan AR, Knapp CF, Evans JM. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans. *Eur J Appl Physiol.* 2015;115(2):417–427. DOI: 10.1007/s00421-014-3017-4
55. Zhang Z, Wang B, Wu H, et al. Effects of slow and regular breathing exercise on cardiopulmonary coupling and blood pressure. *Med Biol Eng Comput.* 2017;55(2):327–341. DOI: 10.1007/s11517-016-1517-6

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Агаджанян Н.А., Коновалова Г.М., Ожева Р.Ш., Уракова Т.Ю. Воздействие внешних факторов на формирование адаптационных реакций организма человека // Новые технологии. 2010. Т. 2. С. 142–144.
- Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. Москва: Медицина, 2013. 447 с.
- Артеменков А.А., Синельникова Е.В. Сопряжение дыхания и кровообращения как показатель компенсаторных возможностей организма // Материалы конференции молодых физиологов и биохимиков России «Биохимические и биофизические механизмы физиологических функций». Санкт-Петербург, 1995. С. 14.
- Артеменков А.А., Герасимов А.П., Синельникова Е.В., Смирнов О.Н. Коэффициент билатеральной асимметрии в оценке эффективности межсистемного взаимодействия // Труды межведомственного научного совета по экспериментальной и прикладной физиологии. Развитие теории функциональных систем. Москва, 1999. 360 с.
- Артеменков А.А. Комплексная программа оздоровления студентов с дезадаптивными расстройствами // Российский медицинский журнал. 2017. Т. 23, № 3. С. 142–147. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-3-142-147
- Артеменков А.А. Дезадаптивные нарушения у человека и их компенсация. Череповец: Изд-во ЧГУ, 2018. 141 с.
- Билиоз Н.В., Баранов В.И., Боброва Ю.В., и др. Особенности межсистемной интеграции хемо-реактивности кардиореспираторной системы спортсменов в зависимости от уровня спортивной квалификации // Ульяновский медико-биологический журнал. 2018. № 3. С. 133–144. DOI: 10.23648/UMBJ.2018.31.17224
- Ванюшин Ю.С., Хайрулин Р.Р., Елистратов Д.Е. Диагностика функционального состояния спортсменов по показателям кардиореспираторной системы // Вестник ЧГПУ им. И.Я. Яковлева. 2017. № 1. С. 12–17.
- Горизонтов П.Д. Гомеостаз. Москва: Медицина, 1976. 576 с.
- Гречишкина С.С., Шаханова А.В., Даутов Ю.Ю. Взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца и внешнего дыхания у спортсменов с различной направленностью тренировочного процесса // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2012. № 1. С. 98–107.
- Донина Ж.А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 2. С. 117–128.
- Заболотских А.И., Заболотских Н.В. Влияние пробы сердечно-дыхательного синхронизма на основные параметры центральной гемодинамики // Кубанский научный медицинский вестник. 2014. № 5. С. 52–55. DOI: 10.25207/1608-6228-2014-5-52-55
- Ивонин А.А., Цицерошин М.Н., Куценко Д.О., и др. Особенности нарушений процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции при различных клинических проявлениях невротической депрессии // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 6. С. 10–22.
- Казаков В.Н. Гомеостаз. Сообщение 2. Организм и управление функциями // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2018. Т. 27, № 1. С. 91–98.
- Маслов Ю.С. Гомеостаз – основное свойство живых организмов // Медицина XXI век. 2007. № 6. С. 74–81.
- Меерсон Ф.З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиологических наук. 1991. Т. 22, № 2. С. 52–89.
- Минина Е.Н., Богач И.Н., Файнзильберг Л.С. Новые подходы к оценке кардиореспираторного сопряжения // Проблемы современной науки и образования. 2015. № 11. С. 70–75.
- Минина Е.Н., Ластовецкий А.Г. Экспресс-оценка риска нарушения сердечной деятельности у обучающихся с использованием фазометрии ЭКГ сигнала // Вестник новых медицинских технологий. 2018. Т. 25, № 2. С. 76–83. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-16054
- Мошонкина Т.Р., Миняева А.В., Лобов Г.И., Герасименко Ю.П. Сомато-висцеральные взаимодействия при неинвазивной стимуляции спинного мозга // Материалы XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием. Воронеж: Издательство ИСТОКИ, 2017. С. 1597–1599.
- Наточин Ю.В. Гомеостаз. Успехи физиологических наук. 2017. Т. 48, № 4. С. 3–15.

21. Новосельцев В.Н. Здоровье организма и гомеостаз // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2011. № 10. С. 119–122.
22. Потягайло Е.Г., Покровский В.М. Сердечно-дыхательный синхронизм в оценке функционального состояния и регуляторно-адаптационных возможностей организма у детей // Физиология человека. 2003. Т. 29, № 1. С. 59.
23. Путров С.Ю. О гомеостазе биологического организма человека как наиболее желательном режиме функционирования системы // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. 2015. № 1. С. 261–264.
24. Пушкарев Ю.П., Артеменков А.А., Герасимов А.П., и др. Компенсаторно-адаптационные возможности организма взрослых и детей // Тезисы докладов Международ. науч.–практ. конф. «Гигиена экологии и репродуктивное здоровье подростков»; Санкт-Петербург; 17–18 мая 1999 г. / под ред Ю.А. Гуркина. Санкт-Петербург: СПбГПМА, 1999. С. 10–11.
25. Пушкарев Ю.П., Артеменков А.А., Герасимов А.П., Синельникова Е.В. Становление системных механизмов адаптации в онтогенезе // Материалы симпозиума с международным участием «Оптимизация сердца и мозга немедикоментозными методами». Тамбов: ТГУ, 2000. С. 102–104.
26. Пушкарев Ю.П. Динамика соматовегетативного взаимодействия в онтогенезе животных и человека // Педиатр. 2014. Т. 5, № 1. С. 103–106.
27. Сизонов В.А., Дмитриева Л.Е., Кузнецова С.В. Сомато-висцеральные межсистемные взаимодействия у новорожденных крысят на фоне депрессии моторной активности // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2015. Т. 51, № 4. С. 290–298.
28. Судаков К.В. К теории о единстве материального и идеального в деятельности человека // Человек. 2011. № 1. С. 70–75.
29. Судаков К.В., Джебраилова Т.Д., Коробейникова И.И. Геометрические образы когерентных взаимоотношений альфа-ритма электроэнцефалограммы в динамике системной результативной деятельности человека // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2011. Т. 97, № 6. С. 580–589.
30. Судаков К.В. Голографическое построение интегративной деятельности головного мозга // Известия РАН. 2012. № 1. С. 61–71.
31. Ткаченко Д.С., Чуб И.С. Влияние физической нагрузки на тонус сосудов головного мозга у студентов // Международный студенческий научный вестник. 2016. № 6. С. 121.
32. Устьянцева О.Ю. Особенности реакции центральной гемодинамики у пожилых людей с разным уровнем физической тренированности на кратковременную физическую нагрузку с высокой проприоцептивной активацией // Аспирантский вестник Поволжья. 2014. Т. 14, № 5–6. С. 23–25.
33. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нонапептид окситоцин: соматические и висцеральные функции при некоторых психопатологиях // Психофармакология и биологическая наркология. 2009. Т. 9, № 3–4. С. 2574–2590.
34. Чернышева М.П., Ноздрачев А.Д. Нейроэндокринный гипоталамус как гомеостат эндогенного времени // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017. Т. 53, № 1. С. 3–15.
35. Шептикова Т.С., Шептиков С.А. Способ ускоренного баланса кардиоритма после физических упражнений // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгавта. 2016. № 4. С. 311–315. DOI: 10.5930/issn.1994-4683.2016.04.134.p311-315
36. Ahn S., Solfest J., Rubchinsky L.L. Fine temporal structure of cardiorespiratory synchronization // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014. Vol. 306, No. 5. P. 755–763. DOI: 10.1152/ajpheart.00314.2013
37. Ben-Tal A. Computational models for the study of heart-lung interactions in mammals // Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med. 2012. Vol. 4, No. 2. P. 163–170. DOI: 10.1002/wsbm.167
38. Bonin von D., Grote V., Buri C., et al. Adaption of cardio-respiratory balance during day-rest compared to deep sleep – an indicator for quality of life? // Psychiatry Res. 2014. Vol. 219, No. 3. P. 638–644.
39. Chang C.H., Lo P.C. Effects of long-term dharma-chan meditation on cardiorespiratory synchronization and heart rate variability behavior // Rejuvenation Res. 2013. Vol. 16, No. 2. P. 115–123. DOI: 10.1089/rej.2012.1363
40. Clark M.T., Rusin C.G., Hudson J.L., et al. Breath-by-breath analysis of cardiorespiratory interaction for quantifying developmental maturity in premature infants // J Appl Physiol (1985). 2012. Vol. 112, No. 5. P. 859–867.
41. Jerath R., Harden K., Crawford M., et al. Role of cardiorespiratory synchronization and sleep physiology: effects on membrane potential in the restorative functions of sleep // Sleep Med. 2014. Vol. 15, No. 3. P. 279–288. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.10.017
42. Jerath R., Barnes V.A., Crawford M.W. Mind-body response and neurophysiological changes during stress and meditation: central role of homeostasis // J Biol Regul Homeost Agents. 2014. Vol. 28, No. 4. P. 545–554.
43. Koshova S.P., Krut A.H. Characteristics of stress resistance and adaptive potential in the training of

- doctors in the system of postgraduate education // Wiad Lek. 2018. Vol. 71, No. 7. P. 1379–1384.
44. Lin I.M. Effects of a cardiorespiratory synchronization training mobile application on heart rate variability and electroencephalography in healthy adults // Int J Psychophysiol. 2018. Vol. 134. P. 168–177. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.09.005
45. Marakushin D., Chernobay L., Vasylieva O., Karmazina I. Intersystem integration in terms of the educational process in the initial courses of higher medical school // Georgian Med News. 2016. No. 256–257. P. 88–92.
46. Marino F.E. The influence of thermal inputs on brain regulation of exercise: An evolutionary perspective // Prog Brain Res. 2018. Vol. 240. P. 269–289. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.07.005
47. Nguyen C.D., Dakin C., Yuill M., et al. The effect of sigh on cardiorespiratory synchronization in healthy sleeping infants // Sleep. 2012. Vol. 35, No. 12. P. 1643–1650. DOI: 10.5665/sleep.2236
48. Nose H., Kamijo Y.I., Masuki S. Interactions between body fluid homeostasis and thermoregulation in humans // Handb Clin Neurol. 2018. Vol. 156. P. 417–429. DOI: 10.1016/B978-0-444-63912-7.00025-4
49. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Novel molecular mechanisms for the adaptogenic effects of herbal extracts on isolated brain cells using systems biology // Phytomedicine. 2018. Vol. 50. P. 257–284. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.09.204
50. Uryga A., Placek M.M., Wachel P., et al. Phase shift between respiratory oscillations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure // Physiol Meas. 2017. Vol. 38, No. 2. P. 310–324. DOI: 10.1088/1361-6579/38/2/310
51. Valenza G., Lanatà A., Scilingo E.P. Oscillations of heart rate and respiration synchronize during affective visual stimulation // IEEE Trans Inf Technol Biomed. 2012. Vol. 16, No. 4. P. 683–690. DOI: 10.1109/TITB.2012.2197632
52. Xie L., Li M., Dang S., et al. Impaired cardiorespiratory coupling in young normotensives with a family history of hypertension // J Hypertens. 2018. Vol. 36, No. 11. P. 2157–2167. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001795
53. Zhang J., Yu X., Xie D. Effects of mental tasks on the cardiorespiratory synchronization // Respir Physiol Neurobiol. 2010. Vol. 170, No. 1. P. 91–95. DOI: 10.1016/j.resp.2009.11.003
54. Zhang Q., Patwardhan A.R., Knapp C.F., Evans J.M. Cardiovascular and cardiorespiratory phase synchronization in normovolemic and hypovolemic humans // Eur J Appl Physiol. 2015. Vol. 115, No. 2. P. 417–427. DOI: 10.1007/s00421-014-3017-4
55. Zhang Z., Wang B., Wu H., et al. Effects of slow and regular breathing exercise on cardiopulmonary coupling and blood pressure // Med Biol Eng Comput. 2017. Vol. 55, No. 2. P. 327–341. DOI: 10.1007/s11517-016-1517-6

## ◆ Information about the author

Alexey A. Artemenkov – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head, Theoretical Foundations of Physical Culture, Sports and Health. Cherepovets State University, Cherepovets, Russia. E-mail: basis@live.ru.

## ◆ Информация об авторе

Алексей Александрович Артеменков – канд. биол. наук, доцент, заведующий кафедрой теоретических основ физической культуры, спорта и здоровья. Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия. E-mail: basis@live.ru.



# МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED124103-112>

## РОЛЬ ЛЕКЦИЙ В СОВРЕМЕННОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ ПРОСТРАНСТВЕ

© С.А. Андреева, Н.Р. Карелина, Т.И. Ким, Л.Ю. Артюх, М.Д.Л. Оппедизано

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

Для цитирования: Андреева С.А., Карелина Н.Р., Ким Т.И., Артюх Л.Ю., Оппедизано М.Д.Л. Роль лекций в современном образовательном пространстве // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 103–112. <https://doi.org/10.17816/PED124103-112>

Поступила: 15.06.2021

Одобрена: 14.07.2021

Принята к печати: 27.08.2021

В статье изложены личные взгляды авторов на роль, место и формы лекционного преподавания морфологических дисциплин в высших медицинских учебных заведениях. Исторический анализ показывает, что лекция традиционно служила ведущей формой обучения в университетах. В то же время повышение требований к качеству и эффективности современного учебного процесса, интенсивное внедрение компьютерных технологий в образование и медицину ставят вопрос о предпочтительных способах проведения этого вида аудиторных занятий. Вместе с тем сложная эпидемиологическая обстановка, которая наблюдается в наши дни во всем мире, внесла свои корректиды в эту дискуссию. В статье приведен сравнительный обзор различных форм изложения лекционного материала (очное чтение лекций, онлайн-лекция в синхронном и асинхронном вариантах), подробно изложены преимущества и недостатки каждой из них. Оценивая положительные и отрицательные стороны дистанционного чтения лекций, можно сказать, что этот формат не является совершенным для обучения в медицинском университете. Еще в большей степени он не подходит для чтения лекций по анатомии человека, так как при этом страдает их демонстративность. «Лекция – парад кафедры», – отмечал академик АМН СССР В.Н. Шевкуненко. Именно она может и должна дать студенту творческий заряд, путеводную нить в переработке мощного потока информации, отобрать наиболее полезное и необходимое, способствовать развитию профессиональной компетентности, помочь обрести жизненные ориентиры и ценности, а также смысл будущей профессии. Все это возможно в полной мере осуществить только при «живом» общении в лекционной аудитории, в чем и заключается секрет долголетия лекции.

**Ключевые слова:** лекция; дистанционное обучение; онлайн-технологии; коммуникативные компетенции.

## THE ROLE OF LECTURES IN THE MODERN EDUCATIONAL SPACE

© Svetlana A. Andreeva, Natalia R. Karelina, Tamara I. Kim, Linard Yu. Artyukh, Mikhail Giuseppe L. Oppedisano

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

For citation: Andreeva SA, Karelina NR, Kim TI, Artyukh LYu, Oppedisano MGL. The role of lectures in the modern educational space. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2021;12(4):103-112. <https://doi.org/10.17816/PED124103-112>

Received: 15.06.2021

Revised: 14.07.2021

Accepted: 27.08.2021

This article presents the authors' personal views on the role, the place and the forms of lecture teaching of the morphological disciplines at the medical universities. Historical analysis shows that lecture has traditionally been the leading form of a university education. At the same time, the increasing requirements for the quality and efficiency of the modern educational process, the intensive intercalation of computer technologies in education and medicine raise the question of the preferred methods of conducting this type of classes. In addition, the difficult epidemiological situation, that is observed today around the world, has made its own adjustments to this discussion. The article provides a comparative overview of the various forms of presentation of lecture material (face-to-face lectures, online lectures in synchronous and asynchronous versions), and details the advantages and the disadvantages of each of them. Evaluating the positive and the negative aspects of the remote lectures, we can say that this format is not perfect for studying at a medical university. Moreover, it is not suitable for giving lectures on human anatomy because their demonstrativeness suffers. "A lecture is a parade of a department", – noticed the academician of the USSR Academy of Medical Sciences V.N. Shevkunenko. It can give an ability for a creativity, a lifeline in the process of a powerful flow of information to a student, select the most useful and necessary things, promote the development of a professional competence, help to find guidelines, life values and meanings. All this can be fully implemented only with "live" communication in a lecture audience, which is the secret of the longevity of a lecture.

**Keywords:** lecture; distance learning; online technologies; communication skills.

«Наука нужна не для одного только приобретения сведений, в ней кроется иногда глубоко, и потому для поверхностного наблюдения незаметно, другой важный элемент — воспитательный». Н.И. Пирогов (рис. 1)

Лекция была и остается одной из ведущих форм обучения в вузе. Однако в настоящее время вопрос о ее назначении, месте в системе высшего образования и предпочтительных видах проведения является наиболее актуальным.

Лекционное преподавание стало основой педагогического процесса еще в Древнем мире, в те времена лекция больше напоминала беседу или диалог (рис. 2, 3).

В средневековых медицинских школах и университетах Западной Европы она сохранила свои главенствующие позиции. Лекции представляли собой полное и систематическое изложение учебного материала по заранее изложенной программе, при этом профессора университетов читали своим слушателям тексты, сопровождая их многословными комментариями, в связи с чем этот вид обу-

чения получил название «объяснительное чтение» (лат. *praelectio*). Для средневековой лекции были характерны догматичность и пассивность аудитории: от учащегося требовалось лишь слушать и заучивать наизусть материал [4].

В эпоху Возрождения, когда открылось много университетов и медицинских школ, на смену средневековым схоластическим традициям преподавания пришло изучение практической медицины. Это не могло не отразиться и на лекционном курсе медицины. Лекции по анатомии стали сопровождаться вскрытием трупа, которое производили в специально построенных помещениях — анатомических театрах, и считались публичными, но в то же время были обязательными для посещения студентами-медиками. Так как это было еще достаточно редким событием, чтобы закрепить память о нем, его участники нередко заказывали картину — групповой портрет — во время такой лекции. Таковы по сюжету картина Дж. Банистера «Лекция по анатомии в Лондоне» (рис. 4) и Рембранта «Урок анатомии доктора Тульпа» (рис. 5). Эти произведения передают атмосферу увлекательного исследования, жажду научного познания у всех присутствующих. По этим картинам можно судить, какой интерес вызывала анатомия в XVII в. [2, 7].

Определенный коммерческий подход к лекционному курсу в конце XVIII в. наблюдался в США: студенты медицинских школ вынуждены были покупать билеты на лекции по медицине, которые назывались «Искусство исцеления» [15, 23, 24].

С середины XIX в. по мере роста научных знаний усилилась потребность в самостоятельности и активности студентов, при этом лекция должна

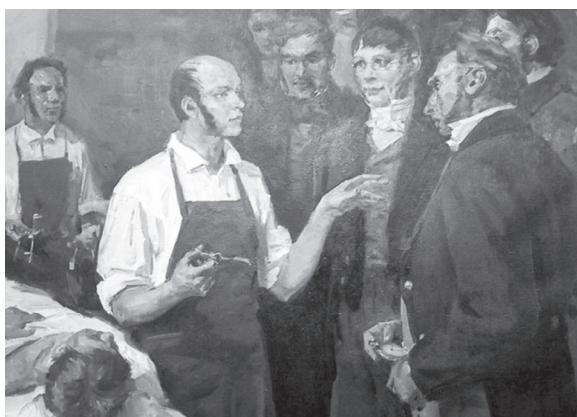


Рис. 1. Николай Иванович Пирогов на картине Л. Коштелянчука «После операции» [22]

Fig. 1. Nikolai I. Pirogov in the painting by L. Koshtelyanchuk "After surgery" [22]



Рис. 2. Лекция по анатомии в период эллинизма в Древнем Риме [21]

Fig. 2. Lecture on anatomy during the Hellenistic period in Ancient Rome [21]

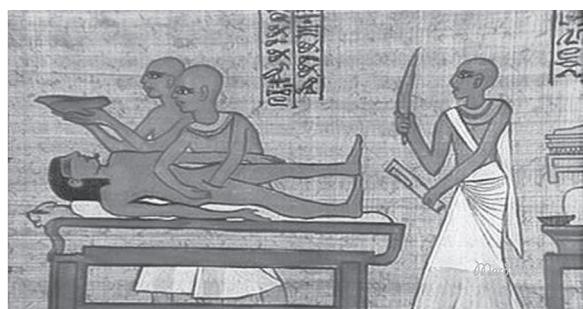


Рис. 3. Изучения анатомии человека в Древнем Египте [20]

Fig. 3. Studies of human anatomy in ancient Egypt [20]



Рис. 4. Лекция по анатомии в Лондоне. Джон Банистер, 1580 г. [19]

Fig. 4. Lecture on anatomy in London. John Bannister, 1580 [19]



Рис. 5. «Урок анатомии доктора Тульпа» – картина Рембрандта, написанная в 1632 г. [18]

Fig. 5. "Dr. Tulp's Anatomy Lesson" is a painting by Rembrandt, painted in 1632 [18]

была быть подготовительным этапом для самостоятельной работы с книгой. Она рассматривалась в большей степени как эмоциональное воздействие в процессе педагогического общения [12, 13, 16]. По мнению П.Ф. Лесгафта [8], главное ее назначение — научить студента мыслить.

Дискуссия по вопросу лекционного преподавания, начатая еще в XIX в., продолжается и в настоящее время. Его противники доказывали, что лекция — пройденный этап, что лекционный метод вреден, так как приучает студентов к пассивному и некритическому восприятию чужих мыслей, убивает у них стремление к самостоятельному мышлению и труду (рис. 6) [9, 10].

Но стоит обратить внимание на эксперимент с отменой лекций в СССР в 30-е годы XX в., который привел к резкому снижению качества образования студентов [1, 4]. Восстановлением данного вида преподнесения материала в разные годы XX в. активно занимался академик В.Н. Шевкуненко (рис. 7), а также академик Д.А. Жданов (рис. 8), академик В.Н. Тонков (рис. 9), академик В.В. Куприянов (рис. 10), профессор Г.Ф. Всеволодов (рис. 11), профессор Е.А. Дыскин (рис. 12), академик М.Р. Сапин (рис. 13).

В настоящее время необходимость лекционного курса в программе высшего образования, в частности медицинского, не оспаривается. И уже ученики выдающихся анатомов XX в. (профессора И.В. Гайворонский, Н.Р. Карелина, Т.Д. Пожарская, Р.М. Хайруллин) продолжают обучать и наставлять новое поколение студентов через лекцию (рис. 14).

Эта форма обучения необходима для получения основных знаний по какому-либо разделу, объективного освещения противоречивых концепций, она

помогает студенту расставить приоритеты при изучении темы, а также активизирует его мыслительную деятельность, побуждая к самостоятельному изучению предмета. Однако события 2020–2021 гг. заставили внести корректировки в систему высшего образования по всему миру. Уже более года лекционная программа в вузах вынужденно переведена в дистанционный формат. Тем не менее, помимо предотвращения распространения острых респираторных заболеваний, этот вариант имеет ряд других достоинств перед очным обучением [5, 11]. Так, участники образовательного процесса отметили значительную экономию личного времени, которое ранее тратилось на дорогу до учебного заведения, а также возможность работать и учиться в комфортных для себя (в том числе домашних) условиях.



Рис. 6. Студенты института охраны материнства и младенчества (ныне СПбГПМУ) на вновь образованной кафедре анатомии человека под руководством профессора Константина Владимировича Ромадановского [10]

Fig. 6. Students of the Institute of Maternity and Infancy Protection (now SPbSPMU) of the newly formed Department of Human Anatomy under the guidance of Professor Konstantin V. Romadanovsky [10]



**Рис. 7. Виктор Николаевич Шевкуненко – академик Академии медицинских наук СССР, заслуженный деятель науки РСФСР, лауреат Государственной премии I степени, профессор, генерал-лейтенант медицинской службы, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Важное значение имеет созданное им и широко разработанное учение об индивидуальной анатомической изменчивости органов и систем тела человека. Научная деятельность В.Н. Шевкуненко и его школы, представителями которой являются А.В. Антелава, Ф.И. Валькер, П.А. Куприянов, Е.М. Маргорин и другие ученые, сыграла значительную роль в развитии топографической анатомии и оперативной хирургии в СССР [6, 15]**

**Fig. 7. Viktor N. Shevkunenko – Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist of the RSFSR, laureate of the State Prize of the first degree, Professor, Lieutenant General of the medical Service, head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of the Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Of great importance is the doctrine created by him and widely developed about the individual anatomical variability of organs and systems of the human body. Scientific activity of V.N. Shevkunenko and his school, whose representatives are A.V. Antelava, F.I. Valker, P.A. Kupriyanov, E.M. Margolin and others, played a significant role in the development of topographic anatomy and operative surgery in the USSR [6, 15]**

Дистанционное преподнесение лекционного материала с помощью современных информационных технологий возможно в синхронном и асинхронном форматах. При синхронном варианте лекция читается онлайн в режиме реального времени, а при асинхронном она записывается с последующим использованием в качестве видеоконтента на образовательном портале.

Обе разновидности имеют свои преимущества и недостатки. Первый вариант максимально приближен к очному формату: лектор и студенты могут видеть друг друга, задавать вопросы и сразу

же получать на них ответы, то есть возможен видеодиалог. Это помогает нивелировать ощущения разобщенности и оторванности от социума, которые неизбежно возникают у участников образовательного процесса при переходе на дистанционное обучение. Относительный недостаток такого варианта — необходимость строго следовать расписанию, под которое должны подстроиться и преподаватели, и студенты.

При асинхронном обучении студенты, осваивая дисциплину, имеют возможность в зависимости от индивидуальных биоритмов более гибко и рационально организовывать свое время. Для многих при этом открываются перспективы подработки без пропуска лекций, что часто наблюдалось при очном обучении. Кроме того, неоднократное прослушивание лекции в собственном темпе, в комфортной среде, в удобное время снижает чувство психологического дискомфорта, которым зачастую сопровождается процесс обучения [10]. Но в то же время данный формат не предоставляет возможности диалога в режиме реального времени: учащийся не может задать вопросы преподавателю во время прослушивания лекции, а лектор — оценить реакцию слушателей, степень их вовлеченности в материал. Асинхронное обучение также предъявляет высокие требования к самоорганизации обучающегося, так как результат в данном случае напрямую зависит от его сознательности и самостоятельности.

Если необходимость в очном проведении практических занятий в вузах у студентов не вызывает никаких сомнений, то перечисленные выше преимущества дистанционного чтения лекций остро ставят вопрос целесообразности возврата к очному формату после окончания пандемии.

Такая позиция объясняется, прежде всего, тем, что в современном мире все большее распространение получают прагматические идеи, отождествление экономической эффективности и нравственности. Большая часть молодежи не связывает профессионализм и общекультурные ценности, демонстрируя утилитарное мышление и техницизм. В то же время недооцениваются и глубокие знания, многие студенты не читают учебники, останавливаюсь на уровне некритичного, пассивного усвоения знаний, полученных из общедоступных интернет-источников. Неумение работать с учебной литературой, отчасти, может быть связано со сложностью восприятия материала, изложенного «сухим» научным языком, отсутствием навыков анализировать и систематизировать полученную информацию, делать выводы, излагать свою позицию. Лекционный курс способствует решению большинства вышеперечисленных проблем, ведь

в настоящее время лекция выполняет не столько информационную, сколько ориентирующую, мотивационную, развивающую и воспитательную функции.

Последние десятилетия в средней школе очень мало внимания уделяется развитию коммуникативных навыков у подрастающего поколения [8], школьников приобщают к регулярному использованию интернет-ресурсов для подготовки к занятиям и общения с учителем. Таким образом, педагог постепенно перестает быть источником знаний: проверяя, как ученик самостоятельно нашел и усвоил необходимую информацию, сделал домашнее задание, он выполняет в основном только контролирующую функцию. Восстановление определенного доверия к преподавателю, умение слушать и воспринимать живую речь возможно только при личном общении. На лекции студент, привыкший к тому, что знания заключены в параграфах и файлах, сталкивается с персонификацией науки в живой личности ученого-педагога.

Сама по себе многоканальность поступления информации в сознании современного студента не может автоматически обеспечить историческую связь и преемственность научных идей, традиций, личностей. Эту связь через лекционный курс обеспечивает преподаватель. На особую значимость лекций по анатомии в свое время обращал внимание академик Академии медицинских наук СССР Д.А. Жданов (рис. 8), который считал лекции «...идейной основой преподавания. На лекциях студент учится понимать анатомические данные в свете их функционального значения, рассматривать телосложение и форму, строение, положение и топографию органов взрослого человека как результат сложной и причинно-закономерной истории развития в фило- и онтогенезе» [3].

Привыкая к постоянному использованию гаджетов, современные первокурсники часто испытывают трудности при общении как с преподавателями, так и сверстниками. Перевод на дистанционное обучение только усугубил данную проблему, в то время как для будущего врача, наряду с уверенными знаниями по выбранной специальности, очень важными являются определенные социально-психологические характеристики, так называемые Soft skills (англ. — гибкие навыки). Грамотное взаимодействие с пациентами и коллегами служит залогом успешного лечения. Вместе с тем нахождение в многолюдной аудитории, живое общение с однокурсниками, лектором способствуют социализации и позволяют в определенной степени развить коммуникативные компетенции, так необходимые для профессиональной деятельности врача.



Рис. 8. Дмитрий Аркадьевич Жданов — академик Академии медицинских наук СССР, заведующий кафедрой анатомии человека Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова [15]

Fig. 8. Dmitry A. Zhdanov is an academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Human Anatomy of the I.M. Sechenov First Moscow Medical Institute [15]



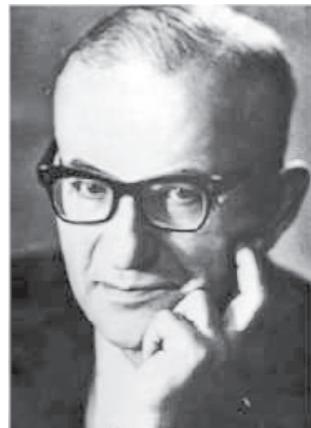
Рис. 9. Владимир Николаевич Тонков — академик Академии медицинских наук СССР, заслуженный деятель науки, профессор, начальник кафедры нормальной анатомии Военно-медицинской академии (1915–1950), начальник (президент) Военно-медицинской академии (1917–1925), генерал-лейтенант медицинской службы, основоположник функционально-экспериментального направления в анатомии, руководитель анатомической школы по изучению коллатерального кровообращения, выдающийся лектор своего времени [15]

Fig. 9. Vladimir N. Tonkov – Academician of the USSR Academy of Medical Sciences, Honored Scientist, Professor, Head of the Department of normal anatomy of the Military Medical Academy (1915–1950), Head (President) Military Medical Academy (1917–1925), lieutenant general of the medical service, founder of the functional and experimental direction in anatomy, head of the anatomical school for the study of collateral circulation, an outstanding lecturer of his time [15]



**Рис. 10. Василий Васильевич Куприянов – выдающийся анатом, исследователь морфологии нервной системы, создатель учения о микроциркуляции. Академик Академии медицинских наук СССР, заведующий лабораторией микроциркуляции и электронной микроскопии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова [15]**

**Fig. 10. Vasily V. Kupriyanov is an outstanding anatomist, researcher of the morphology of the nervous system, creator of the doctrine of microcirculation. Academician of the Academy of Medical Sciences of the USSR, Head of the laboratory of microcirculation and electron microscopy of the 2nd Moscow Medical Institute named after N.I. Pirogov [15]**



**Рис. 11. Георгий Филиппович Всеволоводов – профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Ленинградского педиатрического медицинского института. Ученник академика В.Н. Тонкова, выдающийся лектор XX в. [15]**

**Fig. 11. Georgy F. Vsevolodov – Professor, Head of the Department of normal anatomy of Leningrad Pediatric Medical Institute. A student of academician V.N. Tonkov, an outstanding lecturer of the XX century [15]**



**Рис. 12. Ефим Анатольевич Дыскин (1923–2012) – заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, Герой Советского Союза, начальник кафедры нормальной анатомии (1968–1988), генерал-майор медицинской службы. Гениальный лектор современности [15]**

**Fig. 12. Efim A. Dyskin (1923–2012) – Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Hero of the Soviet Union, Head of the Department of normal anatomy (1968–1988), major general of the medical service. A brilliant lecturer of our time [15]**



**Рис. 13. Михаил Романович Сапин – советский и российский ученый-анатом, академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова [15]**

**Fig. 13. Mikhail R. Sapin is a Soviet and Russian anatomist, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Head of the Department of Human Anatomy of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University [15]**



**Рис. 14.** Продолжатели традиций чтения лекций по анатомии человека в XXI в.: слева направо – профессор И.В. Гайворонский (ученик Е.А. Дыскина, В.В. Куприянова), профессор Н.Р. Карелина (ученица Г.Ф. Всеволодова, В.В. Куприянова, М.Р. Сапина), профессор Т.Д. Пожарисская (ученица М.Г. Привеса), профессор Р.М. Хайруллин (ученик М.Р. Сапина) [15]

**Fig. 14.** The continuers of the traditions of reading a lecture on human anatomy in the XXI century: from left to right – Professor I.V. Gaivoronsky (disciple of E.A. Dyskin, V.V. Kupriyanov), Professor N.R. Karelina (disciple of G.F. Vsevolodov, V.V. Kupriyanov, M.R. Sapin), Professor T.D. Pozharisskaya (disciple of M.G. Prives), Professor R.M. Khairullin (disciple of M.R. Sapin) [15]

Очный формат заставляет обучающихся соблюдать определенный режим и дисциплину, способствуя развитию таких качеств, как самостоятельность и ответственность. На лекции студенты учатся владеть собственными эмоциями, сохранять уверенность, контролировать свои реакции и поведение в целом.

Именно на воспитательной функции делал акцент профессор Г.Ф. Всеволодов (рис. 11), когда давал советы молодым лекторам. Он, в частности, говорил, что обстановка на лекции должна носить праздничный, торжественный характер, студенты должны ждать лектора, а начинать лекцию следует только тогда, когда наступит полная тишина.

Через личность преподавателя студент осознанно или подсознательно создает свой образ в будущей профессии. При этом такие параметры, как внешний вид, стиль речи лектора, умение держаться перед публикой, становясь ориентиром для будущих врачей, помогают ему в этом.

Во время лекции чрезвычайно важен непосредственный контакт лектора с аудиторией, его эмоциональное воздействие на студентов, затрагивающее тонкие психологические механизмы взаимовлияния. Внутренняя энергетика речи и интонация, паузы, дающие слушателям возможность самим прийти к какому-то выводу, мимика, взгляд лектора — все это создает непередаваемую атмосферу сопереживания и личностного отношения к науке и лекционному материалу, в частности.

Эмоциональная окраска лекции, сочетающаяся с глубоким научным содержанием, создает гармонию мысли, слова и восприятия слушателями, что способствует гуманитарному развитию лич-

ности [4]. Во время лекции происходит обмен духовными ценностями между старшим и подрастающим поколениями, формирование профессиональных, коммуникативных общекультурных компетенций.

Дистанционное обучение приводит к ослаблению эмоционального контакта между преподавателем и студентами. Это противоречит многовековой практике обучения, которая всегда основывалась на особых отношениях «ученик – учитель» и приносила свои плоды только в том случае, если базировались на взаимном уважении, духовном обогащении и интересе (рис. 14) [14, 17].

Несомненно, медицина сегодня становится все более высокотехнологичной отраслью, и современный врач должен свободно ориентироваться в информационном пространстве, иметь постоянный доступ к новейшим научным достижениям. Дистанционное обучение, позволяя реализовать такие современные принципы, как «образование для всех» и «образование через всю жизнь», стало основой для осуществления программы НМО (непрерывного медицинского образования). Однако необходимо учитывать тот факт, что в данном случае онлайн-ресурсы используются по большому счету для получения новых знаний и контроля их усвоения, в то время как живое общение с преподавателем в лекционной аудитории выполняет другие, на наш взгляд, более важные задачи. Выражение древних «*viva vox docet*» — «живой голос учит» — актуально до сих пор.

*Статья посвящается памяти  
Тамары Ивановны Ким*

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Васильев В.С. Роль и место лекции в учебном процессе в высшей медицинской школе в современных условиях. Личный взгляд на проблему // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009. Т. 26, № 2. С. 224–226.
2. Гончаров Н.И. Зримые фрагменты истории анатомии. Москва: Издатель, 2005.
3. Жданов Д.А. К прогнозу развития главных направлений морфологии на ближайшие 10–15 лет // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1971. Т. LX, № 5. С. 5–13.
4. Зайцев В.С. Вузовская лекция: учебно-методическое пособие. Челябинск: Библиотека А. Миллера, 2018. 43 с.
5. Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Орел В.И., и др. Пандемия коронавирусной инфекции: вызов высшему медицинскому образованию и реагирование // Педиатр. 2020. Т. 11, № 3. С. 5–12. DOI: 10.17816/PED1135-12
6. Иванова П., Пашко А., Смирнова О. Значение учения В.Н. Шевкуненко на примерах анатомических препаратов музея кафедры оперативной хирургии // Forcipe. 2018. Т. 1, № 1. С. 13–24.
7. Ле Гофф Ж. Цивилизация средневекового Запада. М.: Прогресс, 1992. 376 с.
8. Лесгафт П.Ф. Избранные педагогические сочинения. М.: Педагогика, 1988. 398 с.
9. Лурия Р.П. Коммуникативная деятельность: структурные компоненты, виды, уровни и формы // NovaUm. Ru. 2018. № 11. С. 248–250.
10. Михалкина М.В., Михалкин К.П. Памяти одной из первых преподавательниц кафедры анатомии человека Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Зинаиды Александровны Ромодановской // Forcipe. 2020. Т. 3, № 1. С. 4–7.
11. Орел В.И., Гостимский А.В., Лисовский О.В., и др. Контроль практических навыков выпускников ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» в рамках аккреди- тации // Медицина и организация здравоохранения. 2017. Т. 2, № 4. С. 10–18.
12. Осьмина К.С. Внедрение онлайн-лекции в традиционное образование // Мир науки, культуры, образования. 2019. № 4(77). С. 177–179.
13. Пирогов Н.И. Избранные педагогические сочинения. М.: Издательство Академии Педагогических Наук РСФСР, 1952.
14. Роботова А.В. Университетская лекция: прошлое, настоящее, будущее // Высшее образование в России. 2011. № 4. С. 127–133.
15. Сперанский В.С., Гончаров Н.И. Очерки истории анатомии: научное издание. Волгоград: Издатель, 2012. 216 с.
16. Чебышев Н., Каган В.Е. Основа развития современной высшей школы // Высшее образование в России. 1998. Т. 2. С. 17–22.
17. Шестопалов Е.В., Суворова Е.В. Преимущества и недостатки дистанционного обучения // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. С. 1–9. DOI: 10.17513/spno.30349
18. Afek A., Friedman T., Kugel C., et al. Dr. Tulp's Anatomy Lesson by Rembrandt: the third day hypothesis // Isr Med Assoc J. 2009. Vol. 11, No. 7. P. 389–392.
19. Cregan K. Early Modern Anatomy and the Queen's Body Natural: The Sovereign Subject // Body Soc. 2007. Vol. 13, No. 2. P. 47–66. DOI: 10.1177/1357034x07077775
20. Elhadi A.M., Kalb S., Perez-Orribo L., et al. The journey of discovering skull base anatomy in ancient Egypt and the special influence of Alexandria // Neurosurg Focus. 2012. Vol. 33, No. 2. P. E2. DOI: 10.3171/2012.6.FOCUS12128
21. Ghosh SK. The evolution of epistemological methodologies in anatomy: From antiquity to modern times // Anat Rec (Hoboken). 2021. DOI: 10.1002/ar.24781
22. Hendriks I.F., Zhuravlev D.A., Bovill J.G., et al. Nikolay Ivanovich Pirogov (1810–1881): Anatomical research to develop surgery // Clin Anat. 2020. Vol. 33, No. 5. P. 714–730. DOI: 10.1002/ca.23493
23. Ludmerer K.M. Learning to Heal: The Development of American Medical Education. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1985. 359 p.
24. Ludmerer K.M. Learning To Heal: American Medical Education in the Mid-Nineteenth Century. NY: Basic Books Inc., 1985. 368 p.

## REFERENCES

1. Vasilyev VS. The role and place of lectures in the educational process at the higher medical school in modern conditions a personal view of the problem. *Journal of The Grodno State Medical University*. 2009;26(1):224–226. (In Russ.)
2. Goncharov NI. Zrimyye fragmenty istorii anatomii. M.: Izdatel; 2005. (In Russ.)

3. Zhdanov DA. K prognazu razvitiya glavnnyh napravlenij morfologii na blizhajshie 10–15 let. *Arkhiv Anatomii, Gistologii i Embriologii*. 1971;LX(5):5–13. (In Russ.)
4. Zaytsev VS. Vuzovskaya lektsiya: uchebno-metodicheskoye posobiye. Chelyabinsk: Biblioteka A. Miller; 2018. 43 p. (In Russ.)
5. Ivanov DO, Alekandrovich YuS, Orel VI, et al. The COVID-19 pandemic: higher medical education challenges and responses. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2020;11(2):5–12. (In Russ.) DOI: 10.17816/PED1135-12
6. Ivanova P, Pashko A, Smirnova O. Examples of VN. Shevkunenko doctrine based on anatomical specimens of the museum of the department of surgery. *Forcipe*. 2018;1(1):13–24. (In Russ.)
7. Le Goff J. The Civilization of the Medieval West. Moscow: Progress; 1992. 376 p. (In Russ.)
8. Lesgaft PF. Izbrannyye pedagogicheskiye sochineniya. Moscow: Pedagogica; 1988. 398 p. (In Russ.)
9. Luriya RP. Kommunikativnaya deyatelnost: strukturnyye komponenty, vidy, urovni i formy. *NovaUm.Ru*. 2018;(11):248–250. (In Russ.)
10. Mihalkina MV, Mihalkin KP. In memory of one of the first teachers of the Department of Human Anatomy of St. Petersburg State Pediatric Medical University Zinaida Aleksandrovna Romodanovskaya. *Forcipe*. 2020;3(1):4–7. (In Russ.)
11. Orel VI, Gostimskij AV, Lisovskij OV, et al. Control of the practical skills of graduates of the FSBEI "St. Petersburg State Pediatric Medical University" in the framework of accreditation. *Medicina i organizaciya zdravoohraneniya*. 2017;2(4):10–18. (In Russ.)
12. Osmina KS. The introduction of online lectures into traditional education. *Mir nauki, kultury, obrazovaniya*. 2019;(4(77)):177–179. (In Russ.)
13. Pirogov NI. Izbrannyye pedagogicheskiye sochineniya. Moscow: Izdatelstvo Akademii Pedagogicheskikh Nauk RSFSR; 1952. (In Russ.)
14. Robotova AV. University lecture: Past, present, future. *Higher Education in Russia*. 2011;(4):127–133. (In Russ.)
15. Speranskij VS, Goncharov NI. Ocherki istorii anatomii: nauchnoe izdanie. Volgograd: Izdatel; 2012. 216 p. (In Russ.)
16. Chebyshev N, Kagan VE. Osnova razvitiya sovremennoj vysshej shkoly. *Higher Education in Russia*. 1998;2:17–22. (In Russ.)
17. Shestopalov EB, Suvorova EB. The advantages and disadvantages of distance learning. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2020;(6):1–9. (In Russ.) DOI: 10.17513/spno.30349
18. Afek A, Friedman T, Kugel C, et al. Dr. Tulp's Anatomy Lesson by Rembrandt: the third day hypothesis. *Isr Med Assoc J*. 2009;11(7):389–392.
19. Cregan K. Early Modern Anatomy and the Queen's Body Natural: The Sovereign Subject. *Body Soc*. 2007;13(2):47–66. DOI: 10.1177/1357034x07077775
20. Elhadi AM, Kalb S, Perez-Orribo L, et al. The journey of discovering skull base anatomy in ancient Egypt and the special influence of Alexandria. *Neurosurg Focus*. 2012;33(2): E2. DOI: 10.3171/2012.6.FOCUS12128
21. Ghosh SK. The evolution of epistemological methodologies in anatomy: From antiquity to modern times. *Anat Rec (Hoboken)*. 2021. DOI: 10.1002/ar.24781
22. Hendriks IF, Zhuravlev DA, Bovill JG, et al. Nikolay Iванovich Pirogov (1810–1881): Anatomical research to develop surgery. *Clin Anat*. 2020;33(5):714–730. DOI: 10.1002/ca.23493
23. Ludmerer KM. Learning to Heal: The Development of American Medical Education. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1985. 359 p.
24. Kenneth M. Ludmerer, Learning To Heal: American Medical Education in the Mid-Nineteenth Century. NY: Basic Books Inc.; 1985. 368 p.

#### ◆ Информация об авторах

**Светлана Александровна Андреева** – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: andreyevas@live.ru.

**Наталья Рафаиловна Карелина** – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: karelina\_nr@mail.ru.

**Тамара Ивановна Ким** – старший преподаватель кафедры анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

#### ◆ Information about the authors

**Svetlana A. Andreeva** – MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: andreyevas@live.ru.

**Natalia R. Karelina** – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric, Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: karelina\_nr@mail.ru.

**Tamara I. Kim** – Senior Teacher, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia.

**◆ Информация об авторах**

*Линард Юрьевич Артиух – ассистент кафедры анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: l-artyukh@mail.ru.*

*Михаил Джузепе Луджевич Оппедизано – лаборант кафедры анатомии человека. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com.*

**◆ Information about the authors**

*Linard Yu. Artyukh – Assistant Professor, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: l-artyukh@mail.ru.*

*Mikhail Giuseppe L. Oppedizano – Laboratory Assistant, Department of Human Anatomy. St. Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kafedraanatomii2019@gmail.com.*



## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

### НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Эко-Вектор», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med.* 1997;126:36-47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляющей статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации.

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

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

### ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

### СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

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

**Экспертное заключение** должно содержать:

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

- с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
- 9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информации, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.
- Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.
- При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

## **АВТОРСКОЕ ПРАВО**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

## **ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ**

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

## **ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ**

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

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

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

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

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

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

### 2.1. Русскоязычная аннотация

- Название статьи.

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

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

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

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

### 2.2. Англоязычная аннотация

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

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

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

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Materials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятым шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

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

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

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

### • Информация о конфликте интересов.

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

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

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

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

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

- В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

## СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

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

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

## КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

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

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

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

У книги один или несколько редакторов

- Инфекции, передаваемые половым путем /

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

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

## Материалы конференции

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

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

## Тезисы в материалах конференции

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

## Диссертации

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

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

## ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

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

## АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

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

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

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