2021
ТОМ 12 Volume
Выпуск 4 Issue

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Д. Венто — доцент (Италия).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Рецензируемый научно-практический журнал
ПЕДИАТР

Pediatrician (St. Petersburg)

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

Выходит 6 раз в год
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

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

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

ПИ № ФС77-69634 от 05 мая 2017 г.

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

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

Издатель, учредитель:
ООО «Эко-Вектор»
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. 3Н, 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 письменного разрешения редакции.

Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

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

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

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

Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Editorial Council

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Д.О. Иванов, Ю.П. Успенский, 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

◆ 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

◆ 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 препаратам 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

◆ 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 *Staphylococcus spp.* isolates from patients of Multiprofile Pediatric Hospital in St. Petersburg, Russia 15

I.A. Shevnin, 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 displasion 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

◆ 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

Гастроэзофагеальнный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания 59

◆ 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

◆ НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ОБМЕНА

В.Н. Горбунова, Н.В. Бучинская

Лизосомные болезни накопления. Мукополисахаридоз III типа, синдром Санфилиппо 69

◆ 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

Гиперэкплексия. Клиническое наблюдение 83

◆ CLINICAL OBSERVATION

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

Hyperekplexia. Clinical observation 83

◆ ПОЛЕМИКА

А.А. Артеменков

Гомеостаз и адаптация: патофизиологические аспекты соматовегетативного взаимодействия в онтогенезе 89

◆ CONTROVERSY

A.A. Artemenkov

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. Артюх, М.Д.Л. Оппедизано

Роль лекций в современном образовательном пространстве 103

◆ 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

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 113

◆ 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 [1], Ю.П. Успенский [1], Н.В. Барышникова [1, 2], Д.В. Захаров [1], Я.В. Соусова [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] 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 ± 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 [1], Yury P. Uspenskiy [1], Natalia V. Baryshnikova [1, 2], Dmitry V. Zakharov [1], Iana V. Sousova [1]

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

[2] 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 4th to 11th 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 1st degree), 14.6 % of adolescents (11.7% – overweight and 2.9% – obese of the 1st degree) and 62% of adults (36% – overweight, 13% – obese of the 1st degree, 7% – obese of the 2nd degree, 6% – obese of the 3rd 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 инсулинорезистентности, 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. распространенность 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 увеличиться. 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) / ≥ 90th percentile (table 2)	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 / 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			
10–16 лет/ 10–16 years	>90-го процентиля или критерии для взрослых, если ниже (табл. 2) / >90th 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) провести 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 препаратов / 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 — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление.

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

Таблица 2 / Table 2

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 ± 17,03). Расчет ИМТ проводили по формуле масса, кг/(рост, м)^2. В зависимости от ИМТ (показатель используется у детей старше 2 лет и взрослых) обследуемые подразделялись на группы: ниже 25 кг/м^2 — нет избытка массы тела, 25–30 кг/м^2 — избыточная масса тела, 30–34,9 кг/м^2 — ожирение I степени, 35–39,9 кг/м^2 — ожирение II степени, 40 кг/м^2 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 χ^2 Пирсона, теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. 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 наблюдаемых 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

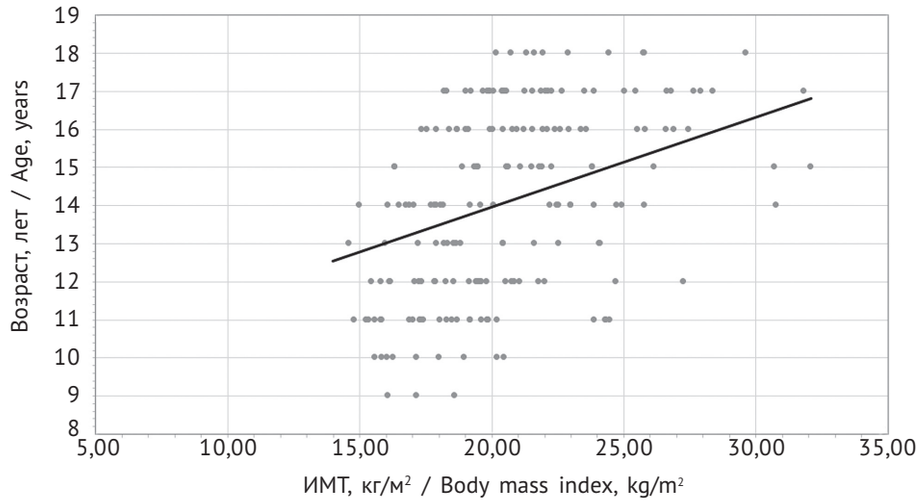


Рисунок. Корреляционная связь между возрастом и индексом массы тела
Figure. Correlation between age and body mass index

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 в ночные 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., Билецкая М.П., и др. Ожирение (клинические очерки). Санкт-Петербург: Диалект, 2007. 240 с.
3. Вернигорова Н.В. Анализ заболеваемости и распространенности 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. Распространенность 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, prognoz 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. *Meditsina 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. Propedevtika 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' ozhireniya 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, Shelepova 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 YuI, 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. Valdman. 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. Valdman. 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. Valdman. St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: i.v.sousova@yandex.ru.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

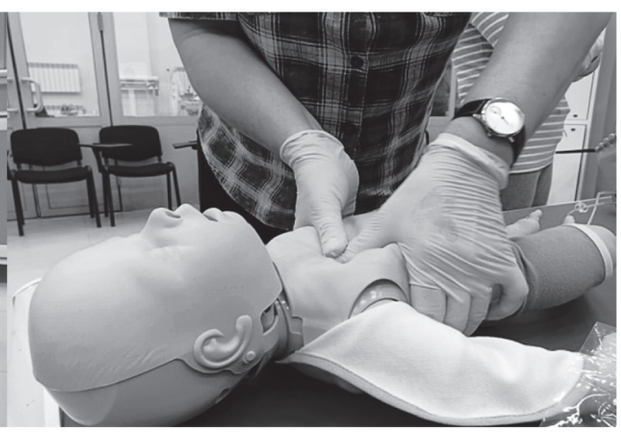
СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ РЕАНИМАЦИЯ ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ. БАЗОВЫЙ СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

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





Категория обучающихся:

Врачи всех специальностей, медицинские работники среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 10 000 рублей.

Место проведения:

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

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

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

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12415-25

ВИДОВОЙ СОСТАВ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ СТАФИЛОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ДЕТСКОГО СТАЦИОНАРА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

© Д.П. Гладин [1], А.Р. Хайруллина [1], А.М. Королюк [1], Н.С. Козлова [2], О.В. Ананьева [1], О.Г. Горбунов [1]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Гладин Д.П., Хайруллина А.Р., Королюк А.М., Козлова Н.С., Ананьева О.В., Горбунов О.Г. Видовой состав и чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, выделенных от пациентов многопрофильного детского стационара Санкт-Петербурга // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 15–25. https://doi.org/10.17816/PED12415-25

Поступила: 17.06.2021 Одобрена: 19.07.2021 Принята к печати: 27.08.2021

Актуальность. Стафилококки являются ведущими возбудителями гнойно-септических заболеваний среди грамположительных бактерий в детских стационарах. Распространение среди них антибиотикорезистентных штаммов ограничивает возможности терапии таких инфекций у детей.

Цель — характеристика видового состава стафилококков, выделенных из различного клинического материала пациентов клиник Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в 2019 г., и анализ их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Материалы и методы. Диско-диффузионным методом, согласно клиническим рекомендациям 2018 г., была определена чувствительность к антимикробным препаратам 860 штаммов стафилококков, идентификацию которых выполняли с помощью автоматического анализатора Vitek-2 compact.

Результаты. Стафилококки в стационаре были представлены шестью видами, при этом в отделениях патологии новорожденных и реанимационных отделениях доминировал *Staphylococcus epidermidis* (63,0 и 46,2 % соответственно), в хирургических отделениях и отделениях терапевтического профиля — *Staphylococcus aureus* (61,7 и 46,2 % соответственно). Более половины штаммов стафилококков (63,0 %) были устойчивы хотя бы к одному антимикробному препарату. Наибольшей активностью в отношении изученных штаммов обладали ванкомицин и линезолид. Был выявлен высокий удельный вес полирезистентных (MDR — multidrug-resistant) культур (37,8 %) и штаммов с экстремальным (XDR — extensively drug-resistant) фенотипом резистентности (33,0 %). Доля антибиотикорезистентных штаммов была самой большой среди *Staphylococcus haemolyticus* (98,1 %) и *S. epidermidis* (82,0 %), в то время как удельный вес резистентных, а также полирезистентных и экстремальных штаммов был крайне низким среди *S. aureus* (16,2, 1,5 и 0,4 % соответственно), так же как и метициллинрезистентных изолятов (0,8 %).

Выводы. Среди стафилококков обнаружено большое разнообразие спектров антибиотикорезистентности. Распространение таких штаммов в детских стационарах требует постоянного мониторинга на локальном уровне.

Ключевые слова: стафилококки; антибактериальные препараты; резистентность; многопрофильный детский стационар.

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

© Dmitry P. Gladin [1], Alina R. Khairullina [1], Alexander M. Korolyuk [1], Nadezhda S. Kozlova [2], Olga V. Ananyeva [1], Oleg G. Gorbunov [1]

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

[2] 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

Background. Staphylocci 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 metods. 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.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наиболее частыми возбудителями гнойно-септических инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) в многопрофильных детских стационарах, среди грамположительных бактерий являются стафилококки [6, 12, 14]. Чаще всего восприимчивыми к стафилококковым инфекциям становятся новорожденные и дети первых месяцев жизни [11]. Особую настороженность у клиницистов вызывает то, что в Российской Федерации 33 % всех случаев ИСМП регистрируют в родовспомогательных учреждениях, в том числе 16,8 % — в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей [2, 6, 13]. В этиологии ИСМП сохраняется ведущая роль *Staphylococcus aureus* [18, 23, 32], однако в последнее время заметно возрастает значение других видов стафилококков [4, 25], некоторые штаммы которых проявляют устойчивость к препаратам резерва [21]. Коагулазонегативные стафилококки (CoNS) играют все бóльшую роль в развитии гнойно-воспалительных процессов [4], при этом подавляющее число вызываемых ими заболеваний имеют внутрибольничный характер и развиваются в отделениях интенсивной терапии новорожденных, особенно у детей со сниженной резистентностью [7, 11, 19]. Показано, что 60–90 % CoNS относятся к виду *Staphylococcus epidermidis* [8], который в отделениях хирургического профиля становится причиной эндокардита, сепсиса и катетер-ассоциированных инфекций. Другие виды CoNS вызывают бактериемию и инфекции костей (*Staphylococcus hominis* и *Staphylococcus haemolyticus*), *Staphylococcus saprophyticus* нередко создает проблемы пациентам урологических отделений, вызывая инфекции мочевых путей, а *Staphylococcus warneri* и *Staphylococcus capitis*, колонизируя внешний слуховой проход,

могут вызывать воспалительные заболевания ЛОР-органов.

Большую озабоченность вызывает также распространение в больничной среде метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* (MRSA) и других видов стафилококков с высоким уровнем резистентности к препаратам разных групп [5, 20, 27, 33]. Внутрибольничные инфекции, вызванные штаммами стафилококков со множественной лекарственной устойчивостью, представляют серьезную угрозу для пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Формированию таких штаммов в больничных условиях способствует селективное давление антибактериальных препаратов, а также высокая скорость эволюции патогенных микроорганизмов с присущим им многообразием механизмов передачи генов резистентности, что способствует высокой вариабельности уровня резистентности этих микроорганизмов в зависимости от их географического расположения и времени выделения [10]. Отправным пунктом борьбы с такими штаммами является мониторинг структуры, уровня и спектра антибиотикорезистентности на локальном и региональном уровнях.

Цель нашего исследования состояла в характеристике видового состава стафилококков, циркулирующих в клиниках Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета (СПбГПМУ) в 2019 г., и анализе их чувствительности к антибактериальным препаратам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Источники бактериальных изолятов. В исследование включено 860 штаммов стафилококков, выделенных от пациентов клиник СПбГПМУ, далее в тексте обозначаемого как «многопрофильный детский стационар».

Выделение и идентификация изолятов. Посев материала и выделение чистых культур выполняли классическими микробиологическими методами с использованием стандартных питательных сред. Идентификацию изолятов проводили с помощью анализатора Vitek-2 compact (bioMerieux, Франция).

Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Чувствительность изолятов к антибактериальным препаратам (к азитромицину — Azm, амоксиклаву — Amc, гентамицину — Gn, оксациллину — Ox, ципрофлоксацину — Cip, цефокситину — Ckt, ванкомицину — Van, линезолиду — Lzd) определяли диско-диффузионным методом. На агар Мюллера–Хинтона (Oxoid, Великобритания) наносили свежеприготовленный инокулюм, полученный в результате суспендирования колоний стафилококков в стерильном изотоническом растворе до соответствия стандарту мутности 0,5 по McFarland, после чего накладывали диски с антибиотиками (Oxoid, Великобритания). Для контроля качества определения чувствительности использовали референтный штамм *S. aureus* ATCC29213. Результат интерпретировали согласно клиническим рекомендациям[1].

Статистический анализ. Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Microsoft Office Excel 2019 для MacOS. Для анализа результатов исследования рассчитывали относительные экстенсивные показатели (проценты). Достоверность различий оценивали по критерию хи-квадрат Пирсона (χ^2). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Видовой состав стафилококков, выделенных в разных отделениях многопрофильного детского стационара, отличался в зависимости от специфики отделения и исследуемого материала (табл. 1).

В хирургических отделениях и отделениях терапевтического профиля превалировали культуры *S. aureus* (61,7 и 46,2 % всех изолятов стафилококков соответственно), в отделениях патологии новорожденных и реанимационных отделениях доминировали штаммы *S. epidermidis* (63,0 и 61,4 % соответственно). Наибольшее число видов стафилококков было выявлено в стационарах терапевтического профиля (6 видов), наименьшее — в реанимационных отделениях (4 вида). Необходимо отметить, что во всех изученных отделениях был выявлен *S. aureus*, а в хирургических отделениях и в отделении патологии новорожденных — штаммы MRSA. Бактериологическому исследованию подвергали разные материалы — катетеры, мокроту, гной, содержимое желудка и отделяемое раневой поверхности. При этом в хирургических и терапевтических отделениях стафилококки наиболее часто выделялись из гноя (86,2 и 50,3 % штаммов соответственно), в отделениях патологии новорожденных — из мокроты (52,7 %), в отделениях реанимации — из содержимого желудка (39,7 %). Чувствительными ко всем препаратам оказалось более трети штаммов (37,0 % или 318 изученных культур). Более половины стафилококков — 542 штамма (63,0 %) — проявляли резистентность хотя бы к одному антибактериальному препарату. Среди таких штаммов чаще встречались изоляты,

[1] Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Интерпретация и правила проведения клинических лабораторных исследований. Версия 2018-03.

Таблица 1 / Table 1

Видовой состав стафилококков в отделениях многопрофильного детского стационара
Species composition of staphylococci in the departments of a Multidisciplinary Children's Hospital

Виды стафилококков / Types of staphylococci	Отделения / Departments			
	хирургические / surgical	реанимационные / intensive care	патологии новорожденных / newborn pathology	терапевтического профиля / therapeutic
S. aureus	116 (61,7 %)	21 (11,4 %)	44 (13,8 %)	78 (46,2 %)
S. epidermidis	56 (29,8 %)	113 (61,4 %)	201 (63,0 %)	68 (40,2 %)
S. haemolyticus	4 (2,1 %)	41 (22,3 %)	53 (16,6 %)	11 (6,5 %)
S. hominis	8 (4,3 %)	9 (4,9 %)	17 (5,3 %)	4 (2,4 %)
S. warneri	4 (2,1 %)	0	4 (1,3 %)	4 (2,4 %)
S. capitis	0	0	0	4 (2,4 %)
Всего / Total	188 (21,9 %)	184 (21,4 %)	319 (37,1 %)	169 (19,7 %)

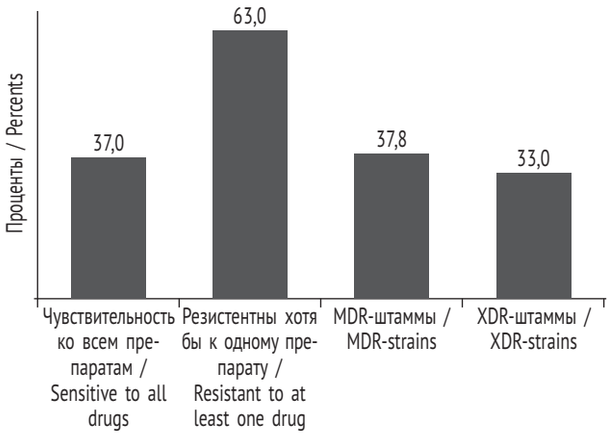


Рис. 1. Частота встречаемости чувствительных и резистентных к антибактериальным препаратам штаммов стафилококков в многопрофильном детском стационаре

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

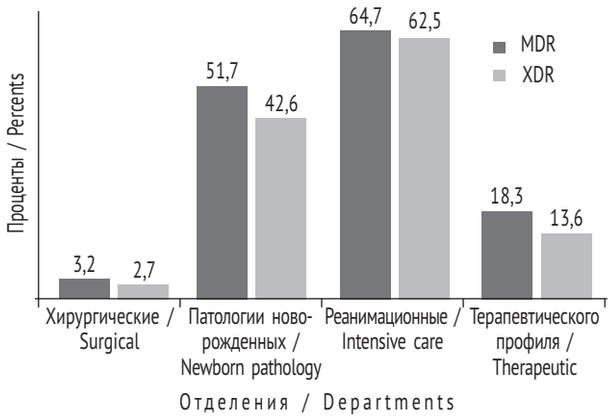


Рис. 2. Частота встречаемости полирезистентных и экстремально-резистентных штаммов стафилококков в отделениях многопрофильного детского стационара

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

резистентные к азитромицину. Их удельный вес составил 77,4 % среди *S. epidermidis*, 97,3 % — среди *S. haemolyticus*, 13,9 % — среди *S. aureus*, 60,5 % — среди *S. hominis*, 33,3 % — среди *S. warneri* и 0,3 % — среди *S. capitis*.

Среди стафилококков был выявлен высокий процент полирезистентных культур (MDR — multidrug-resistant) и штаммов с экстремальным фенотипом резистентности (XDR — extensively drug-resistant). Так, удельный вес MDR стафилококков составил 37,8 %, а на долю штаммов XDR пришлось 33,0 % (рис. 1).

Интересным представляется распределение культур MDR и XDR в различных отделениях многопрофильного детского стационара (рис. 2). Максимальный удельный вес таких штаммов выявлен в отделениях, в которых находятся наиболее ослабленные дети. Так, в реанимационных отделениях он составил 64,7 и 62,5 % соответственно, несколько ниже — в отделениях патологии новорожденных (51,7 и 42,6 %). В три раза ниже была доля MDR- и XDR-изолятов в терапевтических отделениях (18,3 и 13,6 %) и самой низкой (3,2 и 2,7 %) — в хирургических.

Наиболее распространенным видом стафилококков, выделяемым из патологического материала и встречающимся на здоровой коже и слизистых оболочках человека, является *S. epidermidis* [29, 34]. Эпидермальный стафилококк может быть частой причиной внутрибольничных инфекций, связанных с различными видами протезирования (сосудистыми трансплантатами, ортопедическими устройствами) [15, 19, 24, 31] и другими инвазивными манипуляциями [22]. Повышенная способность *S. epidermidis* к адгезии на биотических и абиотических поверхностях позволяет ему образовывать

биопленки на поверхности медицинских инструментов, что способствует развитию эндокардитов, катетер-ассоциированных и других инфекций [30]. Превалированию *S. epidermidis* в больничной среде могут способствовать его конкурентные преимущества, позволяющие блокировать с помощью синтезируемых аутоиндукторов токсинообразование у большинства штаммов *S. aureus*, в то время как вещества, продуцируемые *S. aureus*, не препятствуют пролиферации *S. epidermidis* [9]. Помимо этого способность к формированию биопленок повышает устойчивости бактерий к различным антимикробным препаратам, прежде всего, к ванкомицину, который отличается низкой диффузионной способностью и слабо проникает вглубь биопленки. Появление толерантных к ванкомицину штаммов *S. epidermidis* снижает эффективность антибиотикотерапии и ведет к частым рецидивам инфекции.

Особенно подвержены инфицированию госпитальными штаммами лица с иммунодефицитами и новорожденные недоношенные дети [7, 18]. *S. epidermidis* характеризуется устойчивостью к противомикробным препаратам различных механизмов действия [18, 29]. Наиболее часто встречаются штаммы этого вида, устойчивые к бета-лактамным антибиотикам, рифампицину, эритромицину, клиндамицину, фторхинолонам и триметоприм-сульфаметоксазолу [1, 28]. Как и у *S. aureus*, устойчивость к метициллину у *S. epidermidis* детерминируется геном *mecA*, а распространенность метициллинрезистентного *S. epidermidis* (MRSE) может достигать 90 % [3, 26]. В нашем исследовании чувствительными ко всем препаратам оказались всего 79 культур (18,0 %) *S. epidermidis* из 438 штаммов. Полирезистентными (MDR) были 216 культур, что составило 49,3 % всех штаммов *S. epidermidis* и 66,5 % всех MDR-стафилококков. К категории XDR были отнесены 183 штамма *S. epidermidis*, их удельный вес составил 41,8 % всех изолятов эпидермальных стафилококков и 64,4 % всех XDR-штаммов. Наиболее часто культуры *S. epidermidis* были устойчивы к азитромицину (77,4 % всех *S. epidermidis*), ципрофлоксацину (53,7 %), гентамицину (53,4 %), оксациллину (45,7 %). Реже встречались штаммы, нечувствительные к амоксиклаву (41,1 %) и цефокситину (44,7 %). Был выявлен только один штамм, устойчивый к линезолиду (0,2 %).

Наборы детерминант резистентности *S. epidermidis* были разнообразны, у них было выявлено 19 вариантов спектров антибиотикорезистентности, при этом преобладали комбинация Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt (39,3 % штаммов) и спектр моноустойчивости к одному Azm (21,0 %). Значительно реже встречались другие фенотипы резистентности, так, спектр Azm + Cip составил 4,8 %, Azm + Gn + Cip — 4,6 %, Azm + Gn — 3,2 % (рис. 3). Остальные спектры были представлены единичными штаммами.

Известно, что основной причиной нозокомиальных инфекций среди грамположительных бактерий является *S. aureus*. В госпитальных условиях *S. aureus* наиболее часто ассоциируется с хирургическими инфекциями, заболеваниями нижних дыхательных путей, а также пневмониями и септическими инфекциями [16, 17]. Особую тревогу вызывает распространение MRSA и его растущая значимость в этиологии внутрибольничных инфекций [12, 16], так как развитие устойчивости к β-лактамным антибиотикам часто сочетается

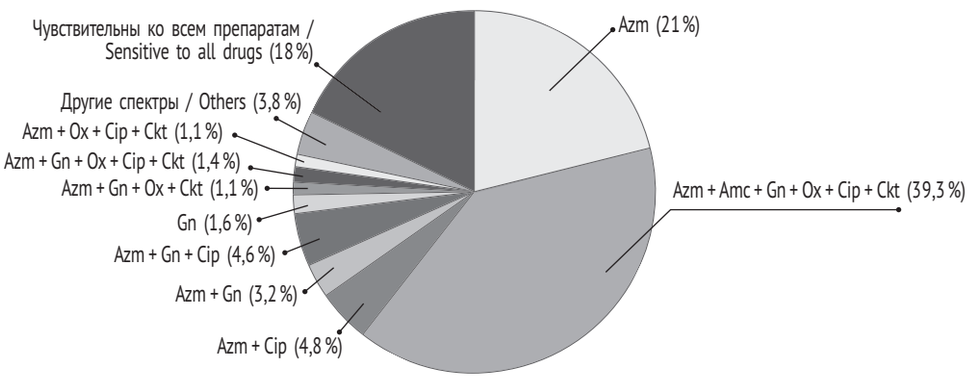


Рис. 3. Наиболее частые спектры антибиотикорезистентности *S. epidermidis*. Azm — азитромицин, Amc — амоксиклав, Gn — гентамицин, Ox — оксациллин, Cip — ципрофлоксацин, Ckt — цефокситин

Fig. 3. Most common antimicrobial susceptibility patterns of *S. epidermidis*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

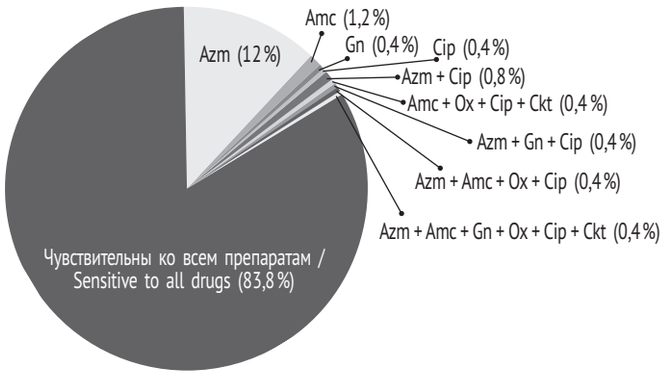


Рис. 4. Спектры антибиотикорезистентности *S. aureus*. Azm — азитромицин, Amc — амоксиклав, Gn — гентамицин, Ox — оксациллин, Cip — ципрофлоксацин, Ckt — цефокситин

Fig. 4. Antimicrobial patterns of *S. aureus*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

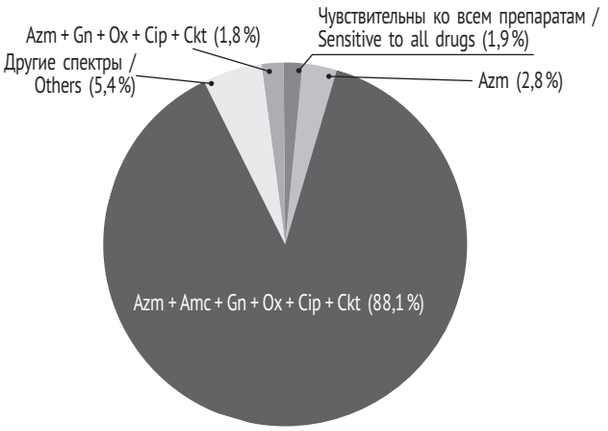


Рис. 5. Спектры резистентности *S. haemolyticus*. Azm — азитромицин, Amc — амоксиклав, Gn — гентамицин, Ox — оксациллин, Cip — ципрофлоксацин, Ckt — цефокситин

Fig. 5. Antimicrobial patterns of *S. haemolyticus*. Azm – azithromycin, Amc – amoxiclav, Gn – gentamicin, Ox – oxacillin, Cip – ciprofloxacin, Ckt – cefoxitin

с резистентностью к противомикробным препаратам других групп и представляет серьезную проблему для профилактики и лечения инфекций, вызванных золотистым стафилококком.

В проведенном исследовании бóльшая часть из 259 штаммов *S. aureus*, выделенных в детском стационаре, оказались чувствительными ко всем препаратам (83,8 % или 217 изученных культур). Удельный вес MDR-штаммов был невысок и составил всего 1,5 % (4 штамма) всех изученных штаммов *S. aureus* и 1,2 % всех MDR-стафилококков. Незначительным было количество XDR-штаммов (0,4 % всех изученных культур *S. aureus* и 0,4 % всех XDR-стафилококков). Чаще изоляты *S. aureus* проявляли устойчивость к азитромицину (13,9 %), амоксиклаву (2,3 %) и ципрофлоксацину (2,7 %). Единичные штаммы были устойчивы к гентамицину (1,2 %), оксациллину (1,2 %), а также к цефокситину (0,8 %). К линезолиду и ванкомицину были чувствительны все изученные культуры. Наборы детерминант резистентности золотистого стафилококка характеризовались меньшим разнообразием по сравнению с эпидермальным, число выявленных спектров, представленных комбинациями от одного до шести препаратов, оказалось в два раза меньшим (9 против 19). При этом доминировал спектр моноустойчивости к азитромицину (12,0 %). Спектр из 6 препаратов, выявленный у одного штамма, был представлен сочетанием Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt и составлял 0,4 % (рис. 4).

Среди 109 штаммов *S. haemolyticus* только два (1,9 %) оказались чувствительны ко всем антимикробным препаратам. Высокий удельный вес приходился на штаммы, устойчивые к азитромицину (97,3 %), ципрофлоксацину (93,6 %), гентамицину (92,7 %), оксациллину (92,7 %), цефокситину (92,7 %) и амоксиклаву (88,1 %). У гемолитических стафилококков выявлено 9 спектров антибиотикорезистентности (рис. 5), при этом 88,1 % (96 штаммов) обладали спектром, включающим

6 препаратов (Azm + Amc + Gn + Ox + Cip + Ckt). Два штамма (1,8 %) были резистентны к 5 препаратам (Azm + Gn + Ox + Cip + Ckt). К категории MDR принадлежал 101 штамм (92,7 % всех гемолитических и 31,1 % всех MDR-стафилококков). Удельный вес XDR-штаммов (98 изученных культур) составил 89,9 % общего числа гемолитических стафилококков и 34,5 % всех XDR-стафилококков.

Другие виды стафилококков также чаще были устойчивы к азитромицину. Так, среди *S. hominis* выявлено 60,5 % штаммов, устойчивых к этому препарату, среди *S. warneri* — 33,3 %, а среди *S. capitis* — 25,0 %. Чувствительными ко всем препаратам оказались 75,0 % *S. capitis*, 50,0 % *S. warneri*, 29,0 % *S. hominis*. Среди *S. capitis* не выявлено MDR- и XDR-штаммов. Среди изученных *S. warneri* оказался лишь 1 MDR-штамм (8,3 % всех *S. warneri* и 0,3 % всех MDR-стафилококков). Доля XDR-штаммов среди *S. hominis* составила 5,3 % всех *S. hominis* и 0,7 % всех XDR-стафилококков. Среди изолятов *S. hominis* и *S. warneri* обнаружены культуры, устойчивые к оксациллину, гентамицину и ципрофлоксацину. При этом среди *S. hominis* чаще встречались штаммы, устойчивые к ципрофлоксацину (21,1 %) и оксациллину (13,2 %), а среди изученных культур *S. warneri* к гентамицину (16,7 %) и оксациллину (16,7 %). Среди *S. warneri* и *S. capitis* не выявлено ни одного штамма, устойчивого к амоксиклаву, что существенно повышает терапевтическую ценность ингибиторозащищенных пенициллинов для терапии инфекций, вызванных этими видами стафилококков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в многопрофильном детском стационаре Санкт-Петербурга в 2019 г. были выявлены стафилококки 6 видов, при этом доля отдельных видов в разных отделениях оказалась неодинаковой. Так, в отделениях, где находятся наиболее ослабленные дети (отделение патологии новорожденных и реанимационные отделения), доминировал *S. epidermidis* (63,0 и 46,2 % соответственно), в хирургических и терапевтических отделениях — *S. aureus* (61,7 и 46,2 % соответственно). Более половины (63,0 %) всех выделенных штаммов оказались устойчивыми хотя бы к одному антимикробному препарату, при этом во всех отделениях встречались MDR- и XDR-изоляты, составившие треть всех выделенных культур (37,8 и 33,0 % соответственно) и преобладавшие в отделениях патологии новорожденных и реанимации. Доля антибиотикорезистентных штаммов была самой большой среди *S. haemolyticus* (98,1 %) и *S. epidermidis* (82,0 %), в то время как удельный вес резистентных, а также MDR- и XDR-штаммов был крайне низким среди *S. aureus* (16,2, 1,5 и 0,4 % соответственно). Количество штаммов MRSA было так же крайне незначительным (0,8 %), что соответствует современным тенденциям для стационаров России и мира. Высокую активность в отношении стафилококков проявляли ванкомицин, к которому отсутствовали устойчивые штаммы, и линезолид, к которому был выявлен только один резистентный изолят *S. epidermidis*. Большое число спектров антибиотикорезистентности стафилококков говорит о разнообразии генетических детерминант их устойчивости и свидетельствует о необходимости применения молекулярно-генетических методов для их детекции, что будет являться продолжением данного исследования, которое может быть использовано для создания паспорта антибиотикорезистентности стационара.

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. 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 коагулазоотрицательных 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 под-

ходы 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. Иванова Л.В., и др. Чувствительность к антибактериальным препаратам стафилококков, циркулирующих в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 2015. Т. 17, № 4. С. 58–62.
10. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Антибиотикорезистентность возбудителей гнойно-септических инфекций в многопрофильном стационаре // Проблемы медицинской микологии. 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 стернальной 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., Laferrie're 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 & Infec Dis. 2012. Vol. 31, No. 1. P. 7–20. DOI: 10.1007/s10096-011-1270-6

REFERENCES

1. Avdeev SN, Avedisova AS, Avetisov SE, et al. Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennyh sredstv (formulyarnaya 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 blagopoluchiya cheloveka. Tsentr gigieny 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 aspekty. 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, Laferrie're 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, 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;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 β-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 & Infec. Dis*. 2012;31(1):7–20. DOI: 10.1007/s10096-011-1270-6

◆ 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.

◆ 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.

◆ Информация об авторах

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 централизованная 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.

◆ Information about the authors

Alina R. Khairullina – 6th 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.

Мария Кадаш

КУРГАНСКИЙ ДНЕВНИК

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



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

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

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

Валерия Надра,
журналист и критик

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

Доктор Эндре Цейзель,
врач-генетик

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

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

© И.А. Шевнин [1], Н.А. Ильющенко [1], О.Н. Рагозин [1], О.В. Рагозина [1], Н.В. Ермакова [2]

[1] Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия;

[2] 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 развитии 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 DISPLASION

© Igor A. Shevnin [1], Natalya A. Ilyushchenko [1], Oleg N. Ragozin [1], Olga V. Ragozina [1], Natalya V. Ermakova [2]

[1] Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia;

[2] 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 displasion. *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 учета 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

Таблица 1 / Table 1

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

Группа / Group		Всего обследовано / Total surveyed		Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years	
		М / B (*n* = 359)	Д / G (*n* = 169)	М / B (*n* = 264)	Д / G (*n* = 111)	М / B (*n* = 95)	Д / G (*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, межорбитально-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 ± 0,30 кг/м^2), а также у детей этого же возрастного периода ГС обеих половых групп (у мальчиков — 17,41 ± 0,36 кг/м^2; у девочек — 17,24 ± 0,48 кг/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 их 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* ± *m*

Physical development indices of children with undifferentiated connective tissue dysplasia in research group, *M* ± *m*

Показатель / Index	Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years		*p**
	М / B (*n* = 182)	Д / G (*n* = 59)	М / B (*n* = 66)	Д / G (*n* = 35)	
Индекс Кетле II, кг/м² / Quetelet index II, kg/m²	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 брахикормию (короткий корпус) и составляли 49,69 ± 0,26 %. У мальчиков второго детства и девочек 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 ± 0,1 % и 52,49 ± 0,26 % соответственно, что говорит о тенденции к макрокормии (длинному корпусу), и была значимо выше величины индекса у мальчиков (50,66 ± 0,32 %; $p < 0,049$) и девочек подросткового возраста (47,93 ± 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

Таблица 3 / Table 3

Индексы физического развития детей в группе сравнения, *M* ± *m*
Physical development indices of children of the comparison group, *M* ± *m*

Показатель / Index	Период второго детства / Second childhood years		Подростковый возраст / Teenage years		*p**
	М / B (*n* = 82)	Д / G (*n* = 52)	М / B (*n* = 29)	Д /G (*n* = 23)	
Индекс Кетле II, кг/м² / Quetelet index II, kg/m²	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 ± 1,01 %; $p < 0,028$), а также девочек-подростков ГС, у которых средние значения индекса свидетельствовали о метропиэлии (16,95 ± 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 ± 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 эуripрозопии (коротком и широком типе лица) при тенденции у девочек-подростков к лептопрозопности (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 ($N = 3{,}8–6{,}8$ %), 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 у лиц, 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. Файзуллина 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 continium // 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, Skoblina NA. Fizicheskoe razvitie 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 razvitija 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-metodicheskih 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 razvitie 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 razvitie rebenka. Kazan': KGMU; 2011. 65 p. (In Russ.)
12. Glesby MJ, Pyeritz RE. Association of mitrale 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.shevnin@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. Shevnin – 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.shevnin@hmgma.ru.

Natalya A. Ilyushchenko – 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. Ragosin – MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Hospital Therapy. Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia. E-mail: oragozin@mail.ru.

Olga V. Ragosina – 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.

Вышла книга

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Состояние и перспективы

3-е издание, переработанное и дополненное

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



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

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

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

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

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

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

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 [1], О.В. Трусова [2], А.В. Камаев [2]

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

[2] 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 ± 1,21 до 16,21 ± 1,77 балла в основной группе и с 23,99 ± 1,2 до 20,92 ± 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 [1], Olga V. Trusova [2], Andrey V. Kamaev [2]

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

[2] 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 ± 1,21 points to 16,21 ± 1,77 in the main group, and from 23,99 ± 1,2 points to 20.92 ± 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 устранить контакт с аллергенами, пациенты применяют многомесячные 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_4)] 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 нарушений (объем форсированного выдоха за первую секунду — $ОФВ_1$ — 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 гипервосприимчивости [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 глюкокортикостероидов (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 (±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, применявшихся 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			
Интраназальные 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 — глюкокортикостероиды; иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_2-агонисты.

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

представлены в виде среднего (*M*) и его среднеквадратичного отклонения (±σ); 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: некомплаентность 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 возрасте 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	*p*
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, *n* (%) / Boys, *n* (%)	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, *n* (%) / Concomitant allergic rhinitis, *n* (%)	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	%
Бронхиальная астма легкой степени тяжести, *n* = 9 / Mild asthma, *n* = 9				
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
Бронхиальная астма средней степени тяжести, *n* = 19 / Moderate asthma, *n* = 19				
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 ± 1,21	–	23,99 ± 1,2	–

Примечание. иГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ДДБА — длительно действующие β_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 ± 1,3	11,26 ± 1,64	0,38
Суммарный балл препаратов, $M \pm \sigma$ / Medication, score, $M \pm \sigma$	12,33 ± 0,91	12,69 ± 0,72	0,6
Общий индекс симптомов и препаратов, баллы, $M \pm \sigma$ / Total symptom and medication, score, $M \pm \sigma$	23,32 ± 1,21	23,99 ± 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 ± 1,3	11,26 ± 1,64	0,38
1 год терапии, баллы симптомов, $M \pm \sigma$ / 1 year of treatment, Symptom score, $M \pm \sigma$	6,29 ± 1,06	8,83 ± 1,39	0,063
Исходный балл препаратов, $M \pm \sigma$ / Initial Medication score, $M \pm \sigma$	12,33 ± 0,91	12,69 ± 0,72	0,6
1 год терапии, баллы препаратов, $M \pm \sigma$ / 1 year of treatment, Medication score, $M \pm \sigma$	9,92 ± 1,07	12,84 ± 1,16	0,041
Исходный общий индекс, баллы, $M \pm \sigma$ / Initial Total symptom and medication score, $M \pm \sigma$	23,32 ± 1,21	23,99 ± 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 ± 1,77	20,92 ± 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 значимо 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. 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. 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: https://raaci.ru/education/clinic_recomendations/471.html. (In Russ.)
2. Bronchial'naya astma u detey 2017. Klinicheskie rekomendatsii. Available at: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Бронхиальная%20астма%20дети%20СПР%20рубрикатор.v2_2017_обновление.pdf (In Russ.)
3. Trusova OV, Kamaev AV, Makarova IV. Patient dropouts 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.

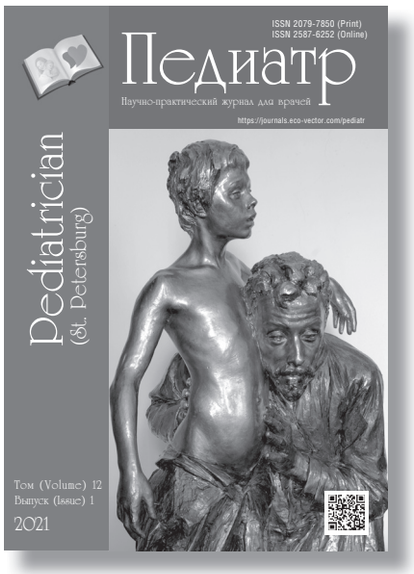
◆ Information about the authors

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.

ЭКО • ВЕКТОР



ПЕДИАТР

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Периодичность:

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

Выберите удобный способ подписки:

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

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

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

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

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

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

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

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

Будьте в курсе наших новостей

ВКонтакте

FaceBook

ECO_VECTOR_SPB

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

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

Узнать больше о портале для размещения и профессионального ведения научных журналов

Выбрать и подписаться на базы данных для научных исследований

eco-vector.com

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12445-57

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 [1, 2], В.А. Воинов [3], Д. Донич [4], В.В. Ветров [5], Д.О. Иванов [5]

[1] Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

[2] Благотворительный фонд медико-социальных генетических проектов «Геном Жизни», Москва, Россия;

[3] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

[4] SWISS Group AG, Люцерн, Швейцария;

[5] 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 [1, 2], Valery A. Voinov [3], Dorina Donich [4], Vladimir V. Vetrov [5], Dmitry O. Ivanov [5]

[1] Academician Yu.E. Veltischev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

[2] Genome of Life Charitable Foundation for Medical and Social Genetic Projects, Moscow, Russia;

[3] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

[4] SWISS Group AG, Lucerne, Switzerland;

[5] 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 шторму [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. Причем нейтрализующая 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 эпикардиальных 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 старшего 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-карибское 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 наблюдаемых 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 когорты 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 поражает 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 глюкокортикостероиды 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 микроангиопатия. 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

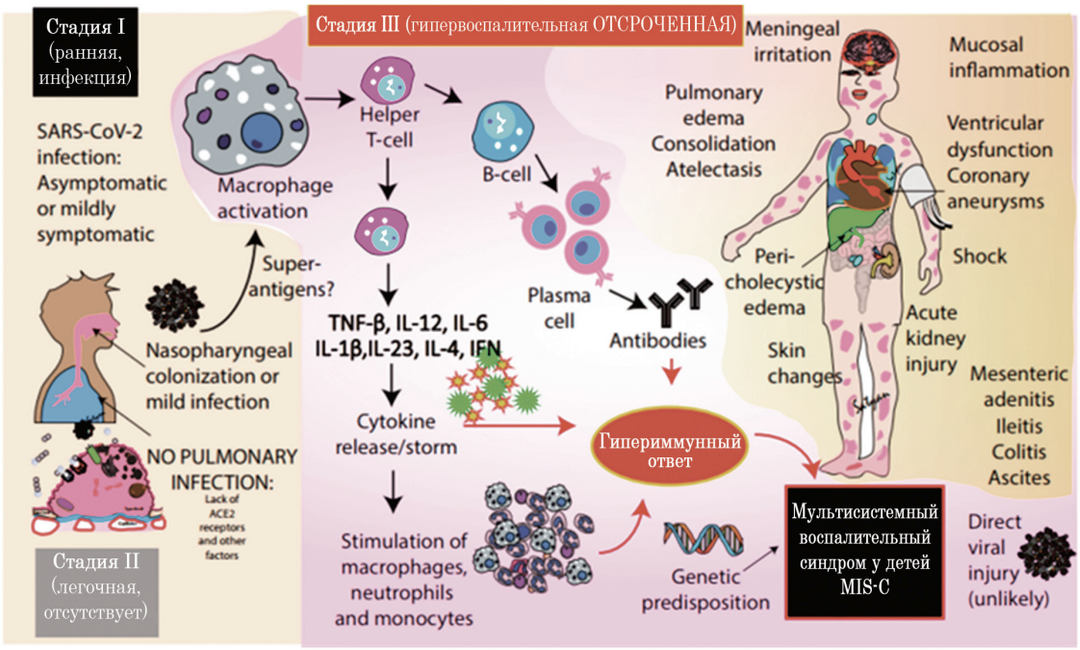


Рис. 1. Патогенез мультисистемного воспалительного синдрома у детей [9]. ACE2 — рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2; TNF-β — фактор некроза опухоли β; IL — интерлейкины

Fig. 1. Pathogenesis of multisystem inflammatory syndrome in children [9]. ACE2 – receptors for angiotensin-converting enzyme 2; TNF-β – tumor necrosis factor β; 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 противовоспалительной терапии, в том числе глюкокортикостероидов 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. Alsaied 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 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. Kumrah 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., Dezfouli 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., Skevaki 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. Schvartz 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. 202 0. 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

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 DYu, Glazyrina EA, et al. Clinical, laboratory and instrumental characteristics, course and therapy of pediatric multisystem inflammatory 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. Alsaied 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. *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 EJ, 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

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 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, 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;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. Schvartz 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 Грознова — 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 Cours Obstetric and Gynecology, Chief Cabinet Efferent Therapy in Center Perinatolology. 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 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.

ЭКО • ВЕКТОР

Онлайн Академия «Эко-Вектор»

Расскажем всё, что нужно знать о публикациях в научных журналах!
Мы мотивируем ученого на подвиги!

Приглашаем авторов научных статей, рецензентов, членов редакционных коллегий и всех, кто заинтересован, на онлайн курсы:

1. «Публикации в международных научных журналах»

Преподаватели: Сергей Адонин, Максим Юркин.
5 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

2. «Основы академического письма» на английском языке

Преподаватель: Женя Бакин.
4 модуля с практическими онлайн занятиями.
Программа 8 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

3. «Школа научного редактора»

Преподаватели: Руслан Сайгитов, Юрий Филиппов.
5 модулей теории и практики: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 16 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

4. «Статистика в научной публикации»

Преподаватель: Сергей Мыльников.
6 модулей: онлайн-занятия, тесты, практические задания.
Программа 18 ак.часов.
По итогам сертификат слушателя курса.

Ознакомиться с программой курса и записаться можно на сайте: https://school.ecovector-academy.com/courseacademy или по QR-коду

Остались вопросы? Напишите нам: school@ecovector-academy.com. Позвоните нам: +7 (495) 308-83-89

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

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬННЫЙ РЕФЛЮКС У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ: СТРАТЕГИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТРАНСПИЛОРИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

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

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Иркутск, Россия

Для цитирования: Смирнов О.Г., Горбачев В.И., Алейникова Н.Г. Гастроэзофагеальнный рефлюкс у недоношенных детей: стратегия проведения транспилорического питания // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 59–67. https://doi.org/10.17816/PED12459-67

Поступила: 04.06.2021 Одобрена: 15.07.2021 Принята к печати: 27.08.2021

Оптимизация нутритивной поддержки жизненно необходима для детей в критическом состоянии, недоношенные дети чрезвычайно уязвимы к воздействию длительного голодания. В научной литературе имеется множество доказательств пользы энтерального питания. Известно, что недоношенные дети нуждаются в индивидуальном подходе к организации вскармливания в связи с преобладанием катаболических процессов, тогда как лечение в отделении интенсивной терапии требует профицита калорий. Своевременное введение энтерального кормления способствует снижению заболеваемости и смертности в данной популяции. Гастроэзофагеальный рефлюкс является крайне распространенным явлением у недоношенных детей. При снижении толерантности к энтеральному кормлению, врачи, как правило, отдают предпочтение парентеральному питанию. Однако применение парентерального питания может быть связано с метаболическими, инфекционными и ятрогенными осложнениями. При лечении гастроэзофагеального рефлюкса у недоношенных детей рекомендуется поэтапный терапевтический подход. Консервативное лечение следует рассматривать как терапию первой линии у детей без клинических осложнений. Питание через гастральный зонд не всегда хорошо переносится тяжелобольными пациентами. Что касается лечения осложненного гастроэзофагеальным рефлюксом, обширные исследования показывают, что использование транспилорического кормления сопоставимо по эффективности с фундопликацией. Кормление через транспилорический зонд может быть обосновано как стратегия лечения ГЭР, рефрактерного к консервативной терапии.

Ключевые слова: энтеральное питание; транспилорическое кормление; недоношенные дети; гастроэзофагеальный рефлюкс; нутритивная поддержка.

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

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.

ВВЕДЕНИЕ

Недоношенность является основной причиной младенческой заболеваемости и смертности. В структуре младенческой смертности 40 % приходится на ранний неонатальный период и 30 % на постнеонатальный [1, 2, 6]. Обеспечение нутритивной поддержки при выхаживании тяжелобольных пациентов в отделении интенсивной терапии представляется крайне важной и очень сложной задачей, стоящей перед анестезиологами-реаниматологами

и неонатологами [5, 7, 9]. Для пациентов, нуждающихся в нутритивной поддержке, раннее кормление может быть обеспечено энтеральным или парентеральным путем. Согласно Европейским рекомендациям энтеральное питание является предпочтительным методом кормления для пациентов с функционирующим желудочно-кишечным трактом. Гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) часто встречается среди недоношенных детей. На Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в 2006 г. (г. Монреаль, Канада) предложено определение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни как состояния, развивающегося в случаях, когда заброс содержимого желудка в пищевод вызывает причиняющие беспокойство симптомы и/или приводит к развитию соответствующих осложнений [50]. Доказано, что новорожденные дети с диагностированным ГЭР имеют более длительное лечение в стационаре, чем младенцы без гастроэзофагеального рефлюкса [34]. Причины развития ГЭР у недоношенных детей — это наличие антральной гипомоторики [14], измененный тонус нижнего пищеводного сфинктера, замедленное опорожнение желудка [34, 41, 52]. Большой остаточный объем желудка часто приводит к прерыванию кормления, вынуждая использовать парентеральное питание. Снижение перистальтической активности в двенадцатиперстной кишке, вероятно, менее значимо, чем нарушение перистальтики в желудке. Постановка зонда за пределы привратника теоретически должна преодолеть риск развития гастроэзофагеального рефлюкса, поскольку привратник действует как защитный барьер, исключая рефлюкс содержимого обратно в желудок [33]. Способы кормления пациента в критическом состоянии до сих пор остаются предметом дискуссий, так же как и определение лучшего способа обеспечения энтерального питания [10]. Постпилорическое кормление связано со значительным уменьшением остаточного объема желудка, что может обеспечить поступление достаточного количества питательных веществ. Его успешно используют для поддержания энтерального питания у пациентов, которым, в противном случае, потребовалось бы парентеральное питание [11].

ПРОБЛЕМЫ ВСКАРМЛИВАНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Заболеваемость ГЭР среди детей, родившихся до 34-й недели беременности, составляет примерно 22 % [16, 32]. У недоношенных пациентов ГЭР следует рассматривать как патологическое явление, которому может способствовать ряд физиологических факторов. Прежде всего к ним относятся положение тела «лежа на спине», которое усиливает миграцию жидкого желудочного содержимого [46]. Кроме этого, к факторам, способствующим развитию ГЭР, можно отнести незрелую моторику пищевода, замедленное опорожнение желудка, дающее больше времени для возникновения рефлюкса [14]. Более короткий нижний пищеводный сфинктер, который расположен немного выше, а не ниже диафрагмы, служит менее эффективным барьером для желудочного содержимого [42]. После рождения, в течении 6–12 мес. жизни, пищевод удлиняется, а нижний пищеводный сфинктер перемещается глубже в брюшную полость, усиливая барьерный эффект. В процессе развития нижний пищеводный сфинктер функционально «созревает», приводя к снижению транзиторных релаксаций [28]. При этом характер кормления младенцев способствует увеличению частоты развития ГЭР. Рацион питания недоношенных детей и жидкая консистенция пищи облегчают гастроэзофагеальную регургитацию. Кроме того, для достижения нормального роста недоношенные дети должны получать больше калорий, чем старшие дети. Потребности в необходимых калориях создают значительную нагрузку на желудок. В литературе можно найти некоторые подтверждающие доказательства теории, что задержка опорожнения желудка приводит к увеличению эпизодов релаксации нижнего пищеводного сфинктера, вызывающих рефлюкс [21]. Другие данные свидетельствуют, что рефлюкс у младенцев — это главным образом результат дисфункции нижнего пищеводного сфинктера, а не задержки опорожнения желудка [30]. Существуют также внешние факторы, которые способствуют развитию ГЭР у младенцев.

Некоторые лекарственные препараты, такие как теофиллин и кофеин, часто используемые для лечения апноэ и бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей, имеют ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Метилксантины приводят к расслаблению гладкой мускулатуры, повышению желудочной секреции и могут быть связаны с увеличением эпизодов рефлюкса. Назогастральные зонды часто используются для кормления младенцев, у которых снижены или отсутствуют сосательный и глотательный рефлексы. Однако имеются данные о повышении эпизодов ГЭР при стоянии назогастральных зондов [9]. Кроме того, некоторые клинические состояния и синдромы, обычно наблюдаемые в отделении интенсивной терапии, так же подвергают младенцев повышенному риску развития ГЭР. Связь между апноэ, ГЭР и бронхолегочной дисплазией остается

спорной [18, 27, 29]. Однако в некоторых случаях гастроэзофагеальный рефлюкс может быть связан с осложнениями, такими как проблемы с кормлением, задержкой роста, эзофагитом и аспирацией [20, 48]. Консервативное лечение пациентов с ГЭР по-прежнему остается предметом дискуссий. Нефармакологический подход, такой как изменение положение тела [21], изменение режима кормления, использование антирефлюксных смесей для кормления, в настоящее время считается рекомендуемой стратегией в лечении недоношенных детей [22]. Использование ингибиторов кислотной секреции желудочного сока, таких как блокаторы H_2-рецепторов и ингибиторы протонной помпы, связано с увеличением числа случаев некротического энтероколита и инфекции [44]. Имеются доказательства того, что пероральный прием домперидона вызывает удлинение интервала *Q–T* [16]. Таким образом, перед началом фармакологической терапии следует тщательно оценить перспективы риска и пользы таковой.

ГЭР обычно подозревается на основании развития ряда клинических симптомов, но может быть подтвержден и специальными диагностическими методами. pH-метрия пищевода общепризнана как стандартный метод диагностики [21]. Она также позволяет обнаруживать эпизоды кислого рефлюкса. Однако существенным ограничением этого метода считается его неспособность определять нейтральные рефлюксы. Таким образом, поскольку кислотность желудочного сока зависит от возраста, смеси для кормления буферизируют pH содержимого желудка, следовательно, pH-метрия может оказаться ошибочной при применении у недоношенных детей [42, 46].

Другой метод диагностики ГЭР — мониторинг множественного внутрипросветного импеданса. Этот метод анализирует вариации электрического импеданса пищевода через несколько внутрипросветных электродов [19, 21]. Из-за своей специфической способности выявлять некислотные рефлюксы мониторинг внутрипросветного импеданса считается чувствительным диагностическим инструментом, особенно полезным в постпрандиальный период [25].

При лечении недоношенных детей с ГЭР рекомендуется поэтапный терапевтический подход. Консервативное лечение следует рассматривать как терапию первой линии у детей без клинических осложнений [35]. На основании имеющихся данных положение тела можно считать хорошо зарекомендовавшим себя и безопасным лечением недоношенных детей с симптомами неосложненного ГЭР. Снижение проявлений ГЭР наблюдается в левой боковой позиций с возвышенным головным концом, в то время как положение на спине и правом боку провоцирует рефлюкс [13]. Кроме того, определенные преимущества могут быть достигнуты путем изменения диеты, например уменьшения скорости кормления или использования гидролизованной смеси [26]. Было обнаружено, что антирефлюксные смеси малоэффективны для терапии ГЭР у недоношенных детей, кроме того камедь, используемая для сгущения пищевого комка, затрудняет всасывание ряда нутриентов [45, 46]. Есть также опасение о возможной связи между загустителем молочной смеси и развитием некротического энтероколита [12].

По мнению многих экспертов, целью питания недоношенных детей должно быть достижение темпов «догоняющего» роста, приближенного к скорости нормального роста плода того же гестационного возраста. К сожалению, большинство недоношенных детей, рожденных с очень и экстремально низкой массой тела, не получают достаточного количества питательных веществ для обеспечения нормальных темпов развития и, как следствие, имеют задержку роста во время пребывания в стационаре. Ограничение питания после рождения «до тех пор, пока ребенок не станет стабильным» игнорирует понимание того, что без питания ребенок переходит в катаболическое состояние метаболизма. Катаболизм, как известно, не способствует нормальному росту, развитию и тем более выздоровлению. На данном этапе важно определить стратегию улучшения нутритивного статуса недоношенных детей, чтобы устранить негативные последствия плохого роста, связанные с недостаточным потреблением нутриентов.

Парентеральное кормление и отсутствие энтерального питания имеет множество неблагоприятных последствий. Парентеральное питание связано со значительной потерей биоразнообразия и изменениями в характере колонизации кишечных микробов с течением времени [24]. Исследования, проведенные на животных моделях, показали, что длительное парентеральное питание способствует изменениям в бактериальной колонизации кишечника, изменению микробиоты и развитию некротизирующего энтероколита [23].

В девяти рандомизированных контролируемых исследованиях транспилорического кормления в сравнении с кормлением через гастральный зонд у недоношенных детей, проведенных в 1970–1980 гг., был сделан вывод об отсутствии доказательств улучшения «толерантности к кормлению» или роста, но обнаружен повышенный риск же-

лудочно-кишечных расстройств и смерти. Однако исследование, которое демонстрировало повышенный риск смерти, имело неравные исходные характеристики, которые могли бы объяснить разницу в сравниваемых группах: средний гестационный возраст 27,7 нед. в группе с транспилорическим кормлением против 28,5 нед. в группе с гастральным кормлением. В группе с транспилорическим кормлением дети имели исходно низкую оценку по шкале Апгар, что, как известно, весьма неблагоприятный критерий [31]. После исключения этого исследования из Кокрейновского анализа не было обнаружено достоверных различий между этими группами в смертности, увеличении массы тела, росте, окружности головы, некротизирующем энтероколите и перфорации кишечника. При исследовании оценивали метод транспилорического кормления как начальную стратегию для улучшения роста и толерантности к энтеральной нагрузке, тогда как транспилорическое кормление не оценивалось как метод лечения ГЭР у недоношенных детей в критическом состоянии.

Что касается лечения детей с осложненным ГЭР, обширные исследования показывают, что использование транспилорического кормления сопоставимо по эффективности с фундопликацией [17, 49]. Поскольку транспилорическое кормление или фундопликация не влияют на функцию глотания, аспирационная пневмония может сохраняться из-за дисфункции глотания у детей с выраженным неврологическим дефицитом. Исследования, проведенные у новорожденных детей с апноэ и брадикардией, показали, что транспилорическое кормление может иметь некоторую пользу в снижении частоты как апноэ, так и брадикардии, в сравнении с гастральным кормлением [36, 39]. Аспирация является признанным фактором повреждения легких и широко распространена среди недоношенных детей, что способствует развитию бронхолегочных заболеваний [27, 52]. Известно, что транспилорическое кормление снижает риск аспирации и безопасно у недоношенных детей [37, 47]. Раннее транспилорическое кормление связано со снижением риска смерти от бронхолегочной дисплазии среди младенцев с экстремально низкой массой тела [51].

В исследовании, выполненном в 2020 г., не выявлено увеличения частоты гипоксемии при проведении транспилорического кормления по сравнению с желудочным кормлением [29]. Рефрактерный парез желудка может стать следствием повреждения блуждающего нерва после операций на верхних отделах брюшной полости. В ходе этих исследований выявлено, что транспилорический зонд — безопасная, эффективная и менее инвазивная альтернатива для пациентов с послеоперационным гастропарезом [33]. Известно, что транспилорическое кормление не приводит к изменению гормонального профиля младенцев [40]. Риск перфорации кишечной стенки, при проведении постпилорического кормления, минимален [15, 38, 43]. Таким образом, транспилорическое питание является эффективной стратегией кормления тяжелобольных пациентов, исключая осложнения парентерального питания и снижая риск аспирации.

Постпилорическое кормление у детей в критическом состоянии в максимально ранние сроки позволяет начать эффективное энтеральное питание, минимизировать количество возможных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, что в конечном итоге способствует оптимизации качества лечения детей [8]. По разным источникам, при проведении постпилорического питания использовали полуэлементные безлактозные изоосмолярные смеси [3, 4]. По данным литературы, отсутствие доказательной базы о возможности использования в качестве субстрата для кормления грудное молоко несколько ограничивает лечебный потенциал транспилорического питания. Показаниями для установки постпилорического зонда у новорожденных в критическом состоянии являются: невозможность желудочного энтерального питания, когда объем застойного отделяемого желудка ≥6 мл в сутки [3]; тяжелый желудочно-пищеводный рефлюкс с риском аспирации; аэрофагия, растяжение желудка и непереносимость энтерального кормления при проведении неинвазивной искусственной вентиляции легких; нарушение моторики желудка или парез желудка [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из анализа вышеизложенного, использование постпилорического кормления у недоношенных детей, при невозможности гастрального кормления, минимизирует риски осложнений, связанные с применением парентерального питания, а также с отсутствием энтерального кормления. Транспилорическое кормление позволяет снизить частоту аспирации у недоношенных детей, нуждающихся в проведении искусственной вентиляции легких. Кормление через транспилорический зонд может быть обосновано как стратегия лечения энтеральной недостаточности, обусловленной парезом верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В неонатальной интенсивной терапии метод транспилорического кормления является недооцененным и малоиспользуемым.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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
2. 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.
3. 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., Рыжов 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 pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie. 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. Dermyshi 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/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. 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 birthweight 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 postsurgical 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., at 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., at 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 α-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

REFERENCES

1. 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
2. Aleksandrovich YuS, Parshin EV, Pshenisnov KV. Prognozirovanie rannikh iskhodov kriticheskikh sostoyanii u novorozhdtnnykh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2012;9(4):036–042. (In Russ.)
3. Gizatullin RH, Mironov PI. Postpilоricheskaya nutritivnaya podderzhka v kompleksnom lechenii sepsisa novorozhdennykh. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2015;12(3):9–14. (In Russ.)
4. 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
5. 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
6. 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 postpilоricheskogo 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, at 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. Dermyshi 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, at 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.0000000000001889
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, at 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 Gastrojejunal Feeding 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

◆ 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.

◆ Information about the authors

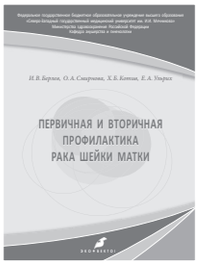
Oleg G. Smirnov – Postgraduate student, Department of Anesthesiology and Reanimatology. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Irkutsk, Russia. E-mail: dr.smirnov@list.ru.

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.

ЭКО • ВЕКТОР

Эти книги и учебные пособия, выпущенные ООО «Эко-Вектор», можно приобрести по адресу: 191186, г. Санкт-Петербург, Аптекарский переулок, д. 3, литера А, помещение 1Н, тел. (812)648-83-68.
E-mail: nl@eco-vector.com. https://www.eco-vector.com/books



И. В. Берлев, О. А. Смирнова, Х. Б. Котив, Е. А. Ульрих.

ПЕРВИЧНАЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА РАКА ШЕЙКИ МАТКИ. 2020

В учебном пособии представлен обзор современных данных по эпидемиологии рака шейки матки, применению профилактических вакцин против вируса папилломы человека, схемам скрининга в мире и Российской Федерации. Авторами проанализированы существующие ранее схемы скрининга и предложена на их основе современная модификация программы скрининга рака шейки матки.

Учебное пособие предназначено для обучающихся 4–6 курса по специальности «Лечебное дело», врачей акушеров-гинекологов, онкологов, врачей общей практики.



М. И. Ярмолинская, Э. К. Айламазян.

ГЕНИТАЛЬНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ. Различные грани проблемы. 2017

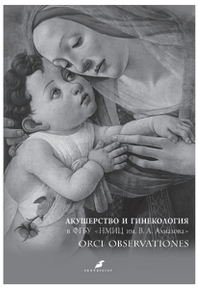
В книге рассматриваются современные взгляды о роли генетических, эндокринных и иммунологических факторов в патогенезе генитального эндометриоза, обсуждаются вопросы классификации, морфологических и молекулярных характеристик эндометриоидных гетеротопий. Авторы подробно останавливаются на таких темах, как создание экспериментальных моделей, диагностика заболевания, тактика выбора хирургического и медикаментозного лечения, преодоление бесплодия, ведение беременности, особенности подросткового эндометриоза, принципы назначения менопаузальной гормональной терапии. В монографии систематизированы и обобщены результаты многолетних исследований коллектива ФГБНУ «НИИ АГиР имени Д. О. Отта».



А. Р. Хачатурян.

КОЛЬПОСКОПИЯ. Основы алгоритмов диагностики и тактики ведения заболеваний шейки матки. 2017

В издании представлены основы методики кольпоскопии, а также современные принципы диагностики и алгоритмы ведения пациенток с патологическими состояниями шейки матки, обобщены существовавшие ранее и разработанные на их основе современные модификации кольпоскопической и морфологической классификации заболеваний шейки матки. В учебном пособии также отражены вопросы вакцинопрофилактики рака шейки матки.



Акушерство и гинекология в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». ORCI OBSERVATIONES. 2018

В настоящее время важнейшими причинами материнской смертности являются кровотечение, преэклампсия, сепсис, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические процессы. Венозные тромбоэмболические осложнения как причина неблагоприятных исходов занимают лидирующие позиции в акушерско-гинекологической практике. Данным видам акушерской патологии посвящены клинические наблюдения, в которых отражены вопросы диагностики, тактики ведения и профилактики возможных осложнений.



И. В. Берлев, Л. М. Берштейн, А. Ф. Урманчеева и др.

РАК ЭНДОМЕТРИЯ. 2017

Книга освещает различные аспекты патогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия на основе новых фактов, полученных в последние 25 лет на рубеже XX–XXI вв. Учитывая мультидисциплинарный подход, представленный материал может быть полезен для онкологов, гинекологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей радиационной диагностики, студентов медицинских университетов.

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

ЛИЗОСОМНЫЕ БОЛЕЗНИ НАКОПЛЕНИЯ. МУКОПОЛИСАХАРИДОЗ III ТИПА, СИНДРОМ САНФИЛИППО

© В.Н. Горбунова [1], Н.В. Бучинская [2]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия;
[2] Диагностический центр (медико-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 $1 : 10^5$ 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-ацетилглюкозаминидазы. Мукополисахаридоз IIIC и IIID составляют 4 и 6 % и встречаются с частотой 0,7 и $1,0 : 10^6$ соответственно. Причиной мукополисахаридоза IIIC являются инактивирующие мутации в гене мембраносвязанной лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, или N-ацетилтрансферазы. В основе мукополисахаридозы 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 [1], Natalia V. Buchinskaia [2]

[1] St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;
[2] 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 $1 : 10^5$ 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 α-N-acetylglucosaminidase gene. Mucopolysaccharidosis IIIC and IIID 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:α-glucosaminid-N-acetyltransferase, or N-acetyltransferase. Mucopolysaccharidosis IIID 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 аутосомно-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 α-N-ацетилглюкозаминидазы [53, 54]. Причиной МПС IIIC типа являются инактивирующие мутации в гене мембранно-связанной лизосомной ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, или N-ацетилтрансферазы [21]. В основе МПС IIID лежит недостаточность лизосомной N-ацетилглюкозамин-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 гепатоспленомегалией, 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 IIIB), 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

Сульфамидаза, 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 α-глюкозаминидные остатки, отделение которых осуществляется в два этапа. Сначала происходит их N-ацетилирование в присутствии ацетил-КоА:α-глюкозаминид-N-ацетилтрансферазы, дефицитной при МПС IIIC. Затем эти остатки гидролизуются под действием α-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 сульфамидаза 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 IIIC ацетил-КоА:α-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 гидролазы. Реакция может быть разделена на две части: ацетилирование фермента и перенос ацетильной группы на глюкозамин. В этой реакции ацетил-коэнзим А (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 мембраной. Мембранно-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 С-терминальный — в цитоплазме.

Лизосомная N-ацетилглюкозамин-6-сульфатаза, недостаточность которой лежит в основе МПС IIID, 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 β-гексозаминидаза А обходит блок в деградации кератансульфата. Выделение и очистка N-ацетилглюкозамин-6-сульфатазы из печени человека позволили определить структуру фермента и его каталитические 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 С-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, распределенных на площади 11 кб геномной ДНК [28]. Ген *SGSH* экспрессируется во всех тканях с образованием трех альтернативно сплайсирующихся 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, распределенных на площади 8,3 кб геномной ДНК.

Полногеномное сканирование, проведенное с использованием равномерно распределенных по всем хромосомам цитогенетических индексных маркеров в 31 семьях 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 мышиный белок. При введении мышиной последовательности *Tmem76* в культивируемые фибробласты больных МПС IIIC 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 мышиная 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 IIIA 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 IIIA с длительным сохранением психомоторных функций и большей продолжительностью жизни.

У больных МПС IIIB чаще всего обнаруживаются миссенс-мутации в гене *NAGLU*. Частой миссенс-мутацией оказывается замена аргинина на цистеин 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 IIIC [21, 22, 26]. В некоторых популяциях распространены специфические мутации в гене *HGSNAT*. Так, у больных МПС IIIC 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 сохранялись в пределах нормы. Но по результатам обследования центральной нервной системы выявлена умеренная атрофия кортикального слоя и расширение боковых желудочков 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 IIIA 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 гепатоспленомегалия и растяжение мочевого пузыря. На гистологических препаратах мозга видны крупные лизосомы с накоплениями гепарансульфата. Активность

сульфамидазы в экстрактах мозга, печении 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 IIIB [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 плеоморфные 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 IIIB 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 аденозинтрифосфатсинтазы — SCMAS, выявляемую методом пептидных отпечатков [42]. Кроме того, в лизосомах микроглиальных клеток накапливается GM3-ганглиозид. В препаратах, использованных 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 гематопоэтических 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 генистеин). Главный эффект препарата — снижение синтеза ГАГ. Генистеин [4',5,7-trihydroxyisoflavone или 5,7-dihydroxy-3(4-hydroxyphenyl)-4*H*-1-benzopyran-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 генистеин 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 фибробласты больных МПС, получавших ферментную заместительную терапию α-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 IIIA 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-терминальными остатками. Их эндоцитоз в культуре фибробластов больных МПС IIIA 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 IIIB

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 смешанного 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 аденотомия. 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 контрактур 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 энзимодиагностика: выявлен дефицит фермента N-ацетил-α-D-глюкозаминидаза — 17,30 нМ/мл (норма 257,90–611 нМ/мл/24 ч) — результат, характерный для МПС IIIB. 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 полевое. Девочка имеет характерный для МПС фенотип: большая голова гидроцефальной формы, гипертелоризм, 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

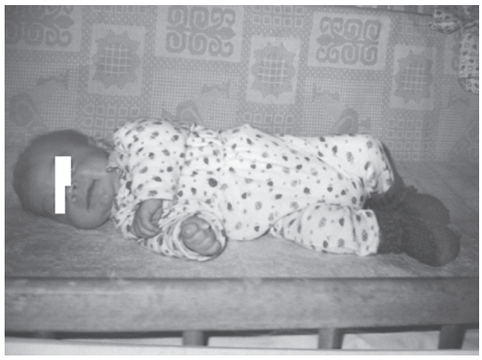


Рис. 1. Фото девочки с мукополисахаридозом IIIB типа в возрасте 1 мес.
Fig. 1. Girl with mucopolysaccharidosis type III at the age of 1 month



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 диагнозом: «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 орфанного 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 скриннинговых 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. Уверждены 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 J.J., 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. Escolar 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. Feldhammer 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 J.J. 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 J.J. 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 klinicheskoj laboratornoj 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 molekulyarnuyu diagnostiku i genoterapiyu nasledstvennyh zabolevanij. 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 okazaniju medicinskoj pomoshhi detjam s mukopolisaharidozom III tipa. Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj 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 pericentromeric 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. Escolar 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. Feldhammer 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, Iacovino 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 Inherit 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 a-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 (медико-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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

ПАТОЛОГИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ. ОСОБЕННОСТИ МАНУАЛЬНОЙ И УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ (СИМУЛЯЦИОННЫЙ КУРС)

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

ПОСЛЕ ОБУЧЕНИЯ ВЫ ОВЛАДЕЕТЕ СЛЕДУЮЩИМИ НАВЫКАМИ:

- проводить мануальную диагностику патологии молочных желез;
- проводить пункцию узловых образований молочных желез под контролем УЗИ.





Категория обучающихся: врачи акушеры-гинекологи, онкологи, маммологи, хирурги, медицинские работники смотрового кабинета среднего звена.

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 10.

Стоимость обучения: 12 000 рублей.

Место проведения:

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

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

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

WWW.GPMU.ORG

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. Гиперэкплексия. 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 «ригидного» 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 гиперэкплексией. Гиперэкплексия — 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 гиперэкплексией, 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 гиперэкплексией 4-го типа (618011).

Ключевые слова: гиперэкплексия; 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 *BRATI*, *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-доминантный тип наследования, с полной пенетрантностью и вариабельной экспрессией [11]. В основе чаще всего лежит мутация аргинина в 271-м положении, трасформирующая 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 гримасничанья, 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 присутствует 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 цере-

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, вальпроевую 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 инфузионную 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, нарастали симптомы угнетения центральной нервной системы, одышка. Ребенок госпитализирован в отделение пульмонологии. В течение месяца положительной динамики не отмечено, нарастали 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, гипертелоризм сосков, диастаз прямых мышц живота. Кисти пронированы, I пальцы приведены. Гидроцеле и пахово-мошоночная грыжа справа. Патологическая установка стоп. Ребенок осмотрен генетиком, предположительный диагноз: «Синдром Эдвардса? Сидром 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-

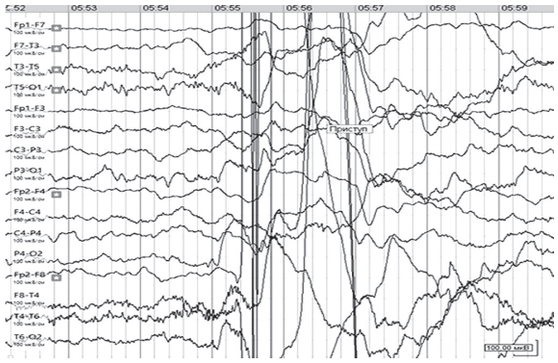


Рис. 1. Иктальная электроэнцефалограмма ребенка в возрасте 3 мес. Регистрируется миографический артефакт. Эпилептических изменений нет

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

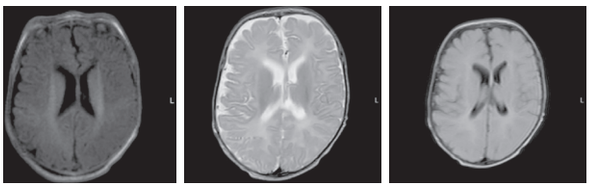


Рис. 2. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 3 мес. Аксиальные срезы, Т1ВИ, Т2 ВИ, Flair. Выявлены признаки задержки миелинизации, симметричные на уровне перироландической области. Архитектоника борозд и извилин не изменена

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

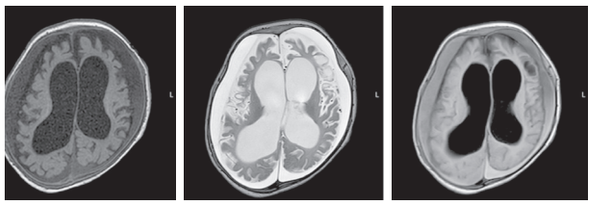


Рис. 3. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 4 мес. Аксиальные срезы, Т1ВИ, Т2 ВИ, Flair. Наблюдается отрицательная динамика в виде кистозно-атрофических изменений в больших полушариях головного мозга с формированием атрофической гидроцефалии. Появление симметричных подоболочечных скоплений 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

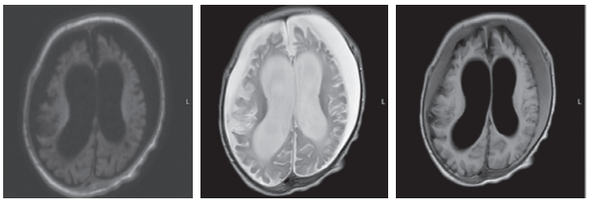


Рис. 4. Магнитно-резонансная томограмма пациента в возрасте 7 мес. Аксиальные срезы, Т1ВИ, Т2 ВИ, Flair. Отмечается билатеральная кистозная энцефаломаляция больших полушарий головного мозга, атрофическое расширение наружных и внутренних ликворных пространства — умеренное нарастание степени выраженности 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

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

Состояние ребенка оставалось тяжелым, отмечалось нарушение сознания, развились 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.

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 повреждения 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. Гиперэкплесия-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, приводящей 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 «ригидного») 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 M.J. 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 J.J. Neurology of the Newborn. 5th 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 paroksizmy 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, Doummar 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. 5th 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 неонатологиии 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.

DOI: https://doi.org/10.17816/PED12489-101

ГОМЕОСТАЗ И АДАПТАЦИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОМАТОВЕГЕТАТИВНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В ОНТОГЕНЕЗЕ

© А.А. Артеменков

Череповецкий государственный университет, Череповец, Россия

Для цитирования: Артеменков А.А. Гомеостаз и адаптация: патофизиологические аспекты соматовегетативного взаимодействия в онтогенезе // Педиатр. – 2021. – Т. 12. – № 4. – С. 89–101. https://doi.org/10.17816/PED12489-101

Поступила: 14.06.2021 Одобрена: 29.07.2021 Принята к печати: 27.08.2021

В обзоре представлены сведения о соматовегетативном взаимодействии кровообращения и дыхания с точки зрения представлений профессора Юрия Петровича Пушкарева. Приводятся данные, говорящие о сложности и многогранности проблемы гомеостаза и адаптации, нерешенности многих вопросов, имеющих важное значение для понимания стабильности внутренней среды организма и установления границ «нормы». Показано, что в пределах нейрогуморальной системы организма постоянно осуществляется взаимодействие различных компонентов функциональных систем, обеспечивающих сопряжение дыхания и кровообращения с образованием межсистемных связей. Рассматриваются некоторые аспекты становления функций у животных и человека в постнатальном онтогенезе. Сделан акцент на то, что гомеостаз есть внутреннее равновесие показателей в организме, но его значения постоянно изменяются за счет центроперифирической интеграции функций. Подчеркнуто, что процесс достижения полезного приспособительного результата характеризуется асимметрией физиологических показателей, а межсистемное взаимодействие обеспечивает уравновешивание констант гомеостаза в условиях адаптации к условиям внешней среды. При надпороговых воздействиях внешней среды и сдвиге параметров гомеостаза в организме возникают компенсаторно-приспособительные реакции, направленные на поддержание определенного уровня стационарного состояния, устранение или ограничение действия вредного фактора и оптимизацию взаимодействия организма и среды за счет образования межсистемных связей. Проанализированы патофизиологические механизмы изменения функций при некоторых заболеваниях и при стрессовых воздействиях. Дальнейшее изучение соматовегетативного взаимодействия в контексте идей Ю.П. Пушкарева позволит вскрыть истинные механизмы синхронизации функций в организме животных и человека для понимания его существования как независимой саморегулирующейся системы.

Ключевые слова: онтогенез; соматовегетативное взаимодействие; гомеостаз; адаптация; интеграция; компенсация.

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

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.

ВВЕДЕНИЕ

Представления о соматовегетативном взаимодействии в постнатальном онтогенезе и межсистемных связях как в условиях стабильного существования организма, так и при реализации компенсаторно-приспособительных процессов были разработаны профессором Юрием Петровичем Пушкаревым. Как известный специалист в области физиологии нервной системы Ю.П. Пушкарев внес значительный вклад в изучение механизмов нервной регуляции соматических и вегетативных функций у животных и человека. Им были детально исследованы количественные характеристики медиаторных превращений в синапсах спинного мозга и в вегетативных ганглиях. В опытах на животных было доказано, что в условиях гипогликемии и при сахарном диабете нарушается функция пресинаптических терминалей преганглионарных нейронов и интенсивность выделения медиатора в синаптическую щель. Экспериментально подтверждено, что гиперсимпатикотония является основной причиной возникновения и развития артериальной гипертензии. Была также уточнена роль периферических вегетативных ганглиев в вегетативной регуляции висцеральных органов. Эти важные исследования послужили основой для изучения вегетативных нервных образований, регулирующих дыхательную функцию. В дальнейшем Ю.П. Пушкаревым была впервые разработана методика комплексной оценки соматовисцеральных асимметрий и вегетативного статуса у детей разного возраста, а также и у животных. Была показана тесная связь между соматическими и вегетативными асимметриями в онтогенезе, выявлена латерализация структур, участвующих в регуляции кардиореспираторной системы. Полученные результаты заложили основу для дальнейшего изучения механизмов вегетативной регуляции висцеральных органов его последователями. Поэтому и в настоящее время межсистемное (соматовегетативное) взаимодействие в функциональных системах организма животных и человека всесторонне изучается учениками Ю.П. Пушкарева.

Действительно, стабильность гомеостаза и надежность функционирования организма человека и животных во многом обеспечивается соматовегетативным взаимодействием, частным случаем которого является кардиореспираторное сопряжение. Данное взаимодействие выражается в модуляции импульсной активности ряда вегетативных и соматических нервов, в связи с чем в организме длительное время сохраняется постоянство внутренней среды и оптимальная адаптация.

Гомеостаз и адаптация — основные свойства живых организмов, сформировавшихся в процессе эволюции у многоклеточных организмов. Биологическая связь адаптации и гомеостаза состоит в установлении и поддержании гомеостаза, позволяющего организмам существовать в изменяющейся внешней среде. Но несмотря на столь длительное время изучения постоянства внутренней среды организма, проблема гомеостаза и адаптации остается актуальной для физиологии и по настоящее время в виду того, что пока нет полной ясности в понимании столь сложной системы взаимодействий «гомеостаз – адаптация – дезадаптация – компенсация». Физиологическое значение кардиореспираторной связи в нормальных, патологических и экстремальных условиях до сих пор не выяснено. Этот феномен подлежит постоянному исследованию, как экспериментальному, так и теоретическому, с использованием математических моделей [37].

Ю.В. Наточин указывает на многогранность понятия «гомеостаз» и отсутствие ответа на некоторые исходные и ключевые вопросы, которые остались для исследователей вне рассмотрения [20]. Например: «Почему и каким образом устанавливаются датчики нормы?», «Что служит стандартом и почему природа выбрала именно те значения, на которые настроена система?» Эти вопросы ранее не ставились исследователями, но они важны для понимания ряда ключевых проблем физиологии. Автор указывает на то, что в них речь идет не только о физиологических основах приведения к определенному стандарту каждого показателя, но и как устроен сам стандарт. Этот вопрос так же пока не решен. Ю.В. Наточин придерживается мнения, что необходимо также обратить внимание на те состояния организма, когда сдвинуто значе-

ние «эндогенного эталона». В данном случае надо не изменять направленность физиологических процессов, а попытаться восстановить «эталон», выяснить механизм его нарушения, что в итоге облегчит возвращение нарушенных параметров в границы нормы.

Заметим, что дело еще и в том, что, с одной стороны, адаптацию мы чаще всего рассматриваем как проявление гомеостаза. Действительно, возникшее в процессе эволюционного развития устойчивое состояние внутренней среды (гомеостаз) позволяет организму приспособиться к окружающей среде. В этом случае адаптацию организма определяют гомеостатические процессы и реакции, поддерживающие стационарный уровень физиолого-биохимических параметров. Иными словами, оптимальная адаптация — это сложившаяся система реакций, необходимых организму в данных конкретных условиях для нормальной жизнедеятельности. То есть мы можем с большой уверенностью сказать, что любой вид адаптации организма строится на основе гомеостаза. Причем механизмы гомеостаза могут быть крайне разнообразными и направленными на устранение вредного воздействия, стремящегося вывести из равновесия тот или иной показатель и сдвинуть его за границы нормы.

Однако адаптироваться может только целостный живой организм, а не отдельная клетка или орган (хотя при долговременной адаптации изменения возникают на клеточном и субклеточном уровнях). И поэтому адаптация подчиняется не только гомеостатическим закономерностям. Тем не менее приобретенные в ходе адаптации структурно-функциональные свойства организма (системный структурный след) создают защитные приспособительные эффекты, а адаптационная стабилизация структур, выражающаяся в увеличении резистентности тканей организма к многообразным факторам среды, обеспечивает ему возможность для дальнейшего развития и совершенствования [16].

Внутренняя среда организма — это лишь небольшая его часть. С этой точки зрения адаптация не может быть признаком гомеостаза. Но ясно одно — адаптация всегда направлена на поиск наиболее устойчивого состояния системы для удержания показателей организма в состоянии физиологической нормы, несмотря на изменение условий существования. Изменение условий среды чаще всего приводит к дезадаптации организма и включению компенсаторных реакций, направленных на устранение нового уровня реагирования и восстановление нарушенного гомеостаза [15]. Но все же гомеостаз — это не простое постоянство физико-химических свойств организма. Это особая устойчивость, которая характеризуется стабильностью постоянно меняющихся процессов в условиях «нормы». В этом случае биологическая характеристика гомеостаза определяется не только длительностью адаптационных процессов, но и их значимостью. Реакции, обеспечивающие гомеостаз, могут быть направлены на поддержание уровней стационарного состояния, на координацию комплексных процессов для устранения или ограничения действия вредоносных факторов, на выработку или сохранение оптимальных форм взаимодействия организма и среды в изменяющихся условиях существования. Все эти процессы и определяют адаптацию, а любой вид адаптации создается на основе гомеостаза [9].

Но для раскрытия сущности гомеостаза и адаптации необходимо понимание всего комплекса проблем, лежащих не только в онтогенетической, но и в эволюционной плоскости, поскольку приспособление организмов к различным факторам происходит путем естественного отбора. В процессе отбора в популяциях человека и животных происходит выживание наиболее приспособленных организмов, обладающих более стабильным гомеостазом. Именно поэтому в ходе эволюционного развития у организмов, от простейших до многоклеточных, сформировались структуры и механизмы, поддерживающие гомеостаз.

Цель настоящей работы — обобщить имеющиеся данные о механизмах поддержания гомеостаза и адаптации с точки зрения научных идей Ю.П. Пушкарева о соматовегетативном взаимодействии в постнатальном онтогенезе и надежности физиологических систем.

Нейрогуморальное взаимодействие компонентов гомеостаза и адаптации

Одной из наиболее признанных теорий, объясняющих природу приспособительных процессов любой степени сложности, в том числе функциональных систем гомеостатического уровня регуляции и мультипараметрического взаимодействия, является концепция функциональных систем П.К. Анохина. Согласно данной теории в деятельности функциональных систем гомеостатического уровня изменение одного показателя внутренней среды немедленно сказывается на результатах деятельности других, связанных с ним функциональных систем. На основе мультипараметрического взаимодействия различных функциональных систем строится гомеостаз в целом, а адаптивные результаты через обратную афферентацию отпечатываются на структурах акцептора результатов действия в форме информационных голографических образов [2, 30].

Однако в процессах гомеостатического регулирования принимают участие высшие отделы мозга. Факты, полученные в работе [53], указывают, что кора головного мозга участвует, например, в изменениях кардиореспираторной синхронизации во время выполнения умственных задач. И хотя межсистемные взаимодействия подчиняются коре головного мозга, следует сказать, что основным механизмом поддержания жизнедеятельности организма на постоянном уровне служит саморегуляция физиологических функций. Она сформировалась непосредственно в ходе естественного отбора. В процессе приспособления к среде обитания, организмами были выработаны регуляторные механизмы различной физиологической природы (нервно-гуморальные и иммунные). Эти механизмы направлены на достижение и поддержание относительного динамического постоянства внутренней среды организма. Именно множество отдельных механизмов, регулирующих внутри- и внесистемные взаимодействия, которые оказывают противоположные воздействия, уравновешивающие друг друга, приводит к установлению подвижного физиологического фона и позволяет организму поддерживать относительное динамическое постоянство, несмотря на изменения окружающей среды и сдвиги, возникающие в процессе жизнедеятельности животных и человека [14].

Подтверждением этому стали эксперименты на новорожденных крысятах, которые позволили сделать заключение, что сразу после рождения соматовисцеральные межсистемные взаимодействия реализуются в основном посредством медленноволновых колебаний около- и многоминутного диапазона. При этом ритмы декасекундного диапазона не играют существенной роли в интегративных процессах. В данном случае кардиореспираторные взаимодействия, более выраженные у интактных животных в около- и многоминутном диапазоне модуляций, снижаются, а в декасекундном диапазоне модуляций — незначительно усиливаются [27]. С другой стороны, у человека (новорожденных детей) связь между работой сердца и легкими осуществляется через хемосенсорные пути ствола мозга и вегетативную нервную систему, что приводит к кардиореспираторной синхронизации. Такие непрерывные изменения физиологического взаимодействия в онтогенезе могут служить для определения зрелости у недоношенных детей [40]. Надежность функционирования физиологических систем в раннем онтогенезе обеспечивается их повышенной функциональной активность в состоянии относительного покоя. Период выраженных качественных изменений деятельности физиологических систем составляет 6–7 лет. В 9–10 лет при возросших регуляторных воздействиях центральной нервной системы (ЦНС) и гипоталамо-гипофизарной оси на другие органы и системы развитие системной организации характеризуется высокой степенью специализации и интеграции отдельных системных элементов [26].

Итак, не вызывает сомнения, что гомеостаз обеспечивает внутреннее равновесие и стабильность функционирования человеческого организма. Он как резерв адаптации отображает ее величину. Это позволяет считать гомеостаз основой для адаптации организма при действии на него факторов среды существования [23]. Среди гормональных регуляторов функций и гомеостаза следует выделить окситоцин, который с функционально взаимосвязанными медиаторами, пептидными и стероидными гормонами принимает участие в механизмах формирования соматовисцеральных расстройств на различных этапах онтогенеза [33]. Но следует заметить, что даже на поздних этапах онтогенетического развития (у пожилых лиц) выявляется функционирование центральных механизмов соматовегетативного взаимодействия [32]. Можно не сомневаться, что гетерохронность развития в онтогенезе сердечно-сосудистой системы и неэффективность кардиореспираторного сопряжения приводит к рассогласованию механизмов регуляции вегетативных функций. В этом случае жизнедеятельность осуществляется в режиме неустойчивой адаптации, которая отражается в растущем организме повышенной утомляемостью и снижением устойчивости к неблагоприятным воздействиям [17, 18]. Эти факты указывают на то, что межсистемные связи служат основой для развития устойчивости организма к воздействию факторов стресса и адаптационного синдрома. Особенности межсистемной интеграции кардиореспираторной системы состоят в изменении показателей мозговой активности в условиях образовательного процесса. Так, например, формирование адаптивного результата при обучении в условиях эмоционального стресса происходит только у 40 % студентов, а у 60 % выявляются недостаточные адаптационные способности, что приводит к психовегетативным нарушениям в организме [45]. Иное дело, если рассинхронизация деятельности сердечно-сосудистой и дыхательной систем наблюдается, например, при гравитационном (ортостатическом) и тепловом стрессе [48, 54].

Становление системных механизмов адаптации хорошо прослеживается и в ходе онтогенетического развития. Качественные и количественные адаптивные перестройки параметров внутренней

среды организма, полученные по мере роста и развития человека в покое и после физических нагрузок, характеризуются большей эффективностью и экономичностью работы систем при мышечной деятельности и в восстановительный период у испытуемых на более поздних этапах онтогенеза. Экспериментальные данные свидетельствуют, что при повреждении любой функциональной системы и нарушении гомеостатического регулирования функций выявляется выраженный динамизм мобилизации защитных механизмов, заметная перестройка предшествующих отношений между центром и периферией на основе реализации корково-подкорковой констелляции, отражающей сопряжение моторных и вегетативных функций. Но оптимальному взаимодействию сопряженных функций, по-видимому, способствует и асимметрия их элементов. Очевидно, что всякие изменения, происходящие в определенной функциональной системе организма, есть результат взаимодействия ее с внешним окружением и формирования внутрисистемных связей. При этом необходимым условием проявления изменений служит асимметрия, неравновесность взаимодействий, в какой-то момент и в какой-то мере нарушающих гомеостаз. Поэтому конкретным принципом анализа физиологических систем можно считать принцип асимметричного взаимодействия в физиологической системе [25].

Таким образом, можно полагать, что характеристика взаимосвязанных функций и теснота их связи — важнейшие критерии, отражающие генетически предопределенную или сформированную способность ЦНС к синхронизации (мобилизации) функциональных систем организма.

Гомеостаз и кардиореспираторное сопряжение

На всех этапах постнатального морфофункционального синхроноза имеет место системная периодизация развития, то есть генетически детерминированная смена доминирующих функциональных механизмов. Эти критические периоды жизни человека связаны с глубинными перестройками взаимоотношений эффекторов реализации гомеостаза и реализуются на уровне «базового модуля» организации. Причем совершенно очевидно, что различные нейронные ансамбли ЦНС способны принимать участие в реализации не одного, а нескольких механизмов системной деятельности. Но степень участия той или иной структуры ЦНС на каждом из этапов осуществления системных процессов различна и весьма изменчива в процессе онтогенеза по мере образования и закрепления адаптивных навыков. Таким образом, прослеживается тесная корреляционная связь между соматическими и висцеральными системами в онтогенезе животных и человека, их зависимость от степени созревания отдельных компонентов функциональных систем. Кроме того, в постнатальном онтогенезе отмечена и латеральная асимметрия структур, участвующих в регуляции кардиореспираторной системы на корково-таламическом, стволовом и периферическом уровнях. Определено, что процесс достижения полезного адаптивного результата характеризуется асимметрией физиологических показателей, прежде всего кардиореспираторного сопряжения — главного признака соматовисцерального взаимодействия. Высокие значения коэффициента функциональной асимметрии связаны с мобилизацией адаптивных процессов, а его снижение — с достижением полезного приспособительного результата [4].

Установлено также, что усиление межсистемной интеграции обеспечивает оптимальность хемореактивных ответов на гипоксические и гиперкапнические возмущения газового гомеостаза организма и отражает «точность» адаптивных настроек кардиореспираторной системы у спортсменов при интенсивных аэробных нагрузках [7]. Таким образом, подтверждена взаимосвязь показателей вариабельности ритма сердца и внешнего дыхания у спортсменов с различной направленностью тренировочного процесса. У спортсменов, тренирующихся на развитие скоростно-силовых качеств, не столь эффективно совершенствуются механизмы экономизации кардиореспираторной системы в покое, как у лиц, тренирующихся на выносливость [10]. С другой стороны, ясно, что изменение показателей кардиореспираторной системы организма во время физической нагрузки происходит преимущественно в подсистемах, наиболее активно участвующих в обеспечении выполняемых человеком двигательных действий [8]. Напротив, в расслабленном состоянии и во время медленного сна степень кардиореспираторной синхронизации увеличивается с соответствующим вкладом симпатической и парасимпатической активности [42].

Вместе с тем возрастает значимость скорости переходных процессов при восстановлении баланса параметров вегетативной нервной системы по показателям вариабельности сердечного ритма в обеспечении высокой функциональной устойчивости и нормализации гомеостаза. Доказан факт эффективного воздействия упражнений на организм для ускорения нормализации баланса вегетативной регуляции и гомеостаза после двигательной деятельности [35]. Имеются данные, что эмоциональная визуальная стимуляция также влияет на синхронизацию дыхания и частоту сердечных сокращений.

И даже, как ни парадоксально, найдены убедительные доказательства выраженной кардиореспираторной синхронизации во время возбуждения, нежели во время нейтральных состояний [51].

Следовательно, мы имеем дело со взаимодействием дыхания и кровообращения в различных условиях жизнедеятельности, при патологических состояниях и в экстремальных условиях. Это убедительно доказывает, что регуляция приспособительных изменений организма осуществляется благодаря постоянному взаимодействию физиологических систем. Корреляционные связи, возникающие между системой дыхания и кровообращения, определяют возможность их взаимной компенсации: любое нарушение одной из системных функций вызывает компенсаторное усиление реакций другой системы. Конечный этап приспособительных реакций — это сохранение кислородного гомеостаза для обеспечения необходимых физиологических функций [11].

Некоторые авторы считают, что сердечно-дыхательный синхронизм и асимметрия показателей вегетативных показателей достаточно прочно обеспечивают стабильность параметров гомеостаза. Установлено, что проведение пробы сердечно-дыхательного синхронизма приводит к недостаточному снижению ударного и сердечного индексов и повышению общего периферического сопротивления сосудов. Иначе говоря, мозговая гемодинамика при выполнении пробы с физической нагрузкой может характеризоваться значительной асимметрией [12, 31]. Здесь следует обратить внимание на возможную связь сдвига фаз между колебаниями дыхания, скоростью мозгового кровотока, величиной артериального давления с ауторегуляцией кровоснабжения головного мозга [50].

Иными словами, коэффициент билатеральной функциональной асимметрии, выявляемый не только в состоянии покоя, но и при дозированных функциональных пробах, латерализованных температурных, электрических и других воздействиях, можно рассматривать как неспецифический критерий, отражающий как местные системные, так и корково-висцеральные взаимоотношения и позволяющий дать новую количественную информацию о жизнедеятельности в норме и при патологии. Он также может служить дополнительной характеристикой вегетативного статуса, прогностическим критерием тяжести патологических исходов экстремальных состояний.

Гомеостаз и сопряженная компенсация функций

Среди систем жизнеобеспечения, направленных на поддержание постоянства внутренней среды организма в норме и при патологии, традиционно первостепенное значение в физиологических и клинических исследованиях уделяется кровообращению и дыханию. В условиях дозированных респираторных и мышечных нагрузок сопряжение дыхания и кровообращения выражается в неоднозначных формах, с отсутствием линейной корреляционной зависимости, что, вероятно, свидетельствует о многовариантности вовлечения и сочетания механизмов, регулирующих деятельность этих систем. Но в ряду механизмов, включающихся при физических и респираторных нагрузках, психоэмоциональном напряжении, проявляются проприоцептивные влияния с мышечного аппарата, в том числе и с дыхательных мышц, с рецепторов дыхательных путей, и, наконец, самые мощные гиперкапнические и гипоксические влияния [3].

К.В. Судаков указывает, что информация в функциональных системах, определяющих поведенческую деятельность человека, возникает прежде всего как отношение регулируемого ими гомеостатического показателя к результатам поведенческой деятельности. В системной и результативной деятельности человека выявляются геометрические образы когерентных связей альфа-ритма электроэнцефалограммы, динамически изменяющиеся на различных стадиях, отражающие многоуровневую организацию акцептора результатов действия [28, 29].

Очевидно, что гомеостаз распространяется на многочисленные параметры внутриклеточной и межклеточной среды, крови и представляется гомеостатической кривой, которая у теплокровных животных и человека может колебаться при изменении поведения и образа жизни. Сегодня считается, что здоровье — это состояние организма, при котором его ресурсов достаточно, чтобы поддерживать гомеостаз, а после его нарушений к гомеостазу возвращаться. Таким образом, состояние здоровья человека отражает именно гомеостаз организма, его способность поддерживать относительную стабильность внутренней среды при изменении внешнего окружения [21]. Важным обстоятельством стало понимание, что при неинвазивной стимуляции спинного мозга соматовисцеральные взаимоотношения обеспечивают активацию абдоминальной мускулатуры и поверхностного кровотока, оказывают выраженное воздействие на спонтанную вентиляцию легких и увеличивают перфузию кожи нижней конечности [19]. С другой стороны, мы видим, что при невротической депрессии имеет место дисфункция процессов межкорковой и корково-подкорковой интеграции, приводящая к нарушению системной ор-

ганизации упорядоченных взаимодействий активности передних и задних отделов обоих полушарий мозга [13]. И все же можно констатировать, что выявляющийся сердечно-дыхательный синхронизм у человека зависит от типа нервной системы, при психоэмоциональном стрессе и соматической патологии. И действительно, значимые показатели сердечно-дыхательного синхронизма характеризуют регуляторно-адаптационные возможности организма взрослых и детей [22]. Согласно этому факту гомеостатический ответ во время стресса и медитации сопровождается изменениями активности соматических и вегетативных нервных образований. При этом кардиореспираторная синхронизация, происходящая во время парасимпатической реакции, в период медитации модулирует деятельность мозга и вегетативной нервной системы [39, 41]. Поэтому частые и длительные стрессы постепенно «накапливаются» и могут вызывать проблемы, связанные со здоровьем. Можно допустить, что любая стрессовая ситуация вызывает изменения в гемодинамике и способствует рассогласованию межсистемного взаимодействия [43].

Недавние исследования на животных позволили установить важное значение кардиореспираторного сопряжения в патогенезе гипертонии. У здоровых людей, имеющих в анамнезе генетическую предрасположенность к гипертонии, изучение кардиореспираторного сопряжения выявило раннее нарушение межсистемных связей [52]. Напротив, кардиореспираторная синхронизация и расслабление человека в состоянии бодрствования являются показателями его здоровья. Если релаксация во время дневного отдыха близка к глубокой релаксации сна, то человек чувствует себя здоровым, у него лучше психическое самочувствие и менее выражено депрессивное настроение [38].

Это допускает приспособление человека к условиям внешней среды через социальные и биологические механизмы адаптации. Но адаптивные процессы имеют свои особенности, которые проявляются в этнических, биохимических, генетических изменениях, позволяющих составить представление об экологическом портрете человека [1]. Адаптация представляет собой сложный процесс взаимодействия организма и внешней среды, приводящий к изменению структуры и функции тканей. Главным свойством организма являются его компенсаторно-приспособительные реакции, которые обеспечивают постоянство гомеостаза. Хотя в большинстве случаев способность организма противостоять воздействию окружающей среды и есть гомеостаз. Иными словами, гомеостаз — это способность организма к приспособлению к окружающей его среде, дающая ему возможность быть независимым от нее в течение длительного времени. Гомеостаз — интегральный физиолого-биохимический показатель функционирования всех систем организма.

Морфофункциональным субстратом гомеостаза служат клетки, ткани, органы и системы органов целого организма, а также нервно-гуморальная система регуляции функций. Но все же высшим центром гомеостаза следует считать гипоталамус, который обеспечивает метаболический и температурный гомеостаз, поскольку терморегуляция — это своего рода эволюционная адаптация, которая рассматривается как стратегия выживания организма [46]. В этом отношении особенности локальных сетей гипоталамических ядер и принципы действия нейропептидов лежат в основе гомеостатической регуляции гипоталамусом не только гомеостаза, но и эндогенного времени организма [34].

Анализ данных исследований показал, что кардиореспираторная система задействована в синхронизированной динамике с очень специфическим временным паттерном: колебания часто выходят из синхронности, но возвращаются в синхронное состояние очень быстро. Такая синхронность зависит от возраста и состояния здоровья. У здоровых лиц наблюдается бóльшая кардиореспираторная синхронизация между ритмами дыхания и работой сердца, нежели у пациентов с ишемической болезнью сердца. Тем не менее есть случаи возникновения множественных коротких эпизодов десинхронизации независимо от возраста и наличия заболевания. Итак, можно сделать вывод, что короткая динамика десинхронизации может облегчить взаимную координацию сердечного и дыхательного ритмов, создавая прерывистые синхронные эпизоды. Это может способствовать адаптации кардиореспираторной системы к различным внешним и внутренним факторам. По всей вероятности, кардиореспираторная синхронизация — ведущий маркер изменений в контроле дыхания [36, 47].

Следовательно, в организме, представляющем собой единую гомеостатическую систему, в результате непрерывного нейрогуморального взаимодействия компонентов этой системы формируется их функциональная сопряженность, гарантирующая минимизацию энергетических затрат на приспособительные процессы. В том случае, если функциональный дефект выражен сильно и не может быть компенсирован на местном уровне перестройкой активности поврежденной структуры, тогда компенсаторная реакция приобретает генерализованный характер, охватывает многие системы организма на всех уровнях их организации.

Она начинается с осуществления срочных, а затем долговременных компенсаторных реакций, которые можно назвать адаптацией [24]. Для тренировки кардиореспираторной синхронизации в настоящее время используют диафрагмальное дыхание, медленные регулярные дыхательные упражнения, точечный массаж и адаптогены, с помощью которых можно нормализовать баланс вегетативной нервной системы, уменьшить негативные эмоции и в конечном счете повысить адаптивность организма [5, 44, 49, 55].

Поэтому изменения вегетативного статуса при респираторных и физических нагрузках распространяются на все вегетативные реакции и вегетативный тонус, реактивность и вегетативное обеспечение деятельности. Характерно и то, что активация симпато-адреналовой системы является целесообразным средством адаптации и оптимизации энергообмена. Можно полагать, что надежность функционирования физиологических систем и сохранение гомеостаза на постоянном уровне в ходе онтогенеза обеспечивается переходом от генерализации и высокой лабильной функциональной активности к специализации, экономизации и интеграции отдельных звеньев функциональных систем. Но можно допустить, что различного рода дезадаптивные проявления органически связаны с состоянием функциональных систем организма. И что особенно важно — в патогенезе дезадаптивных расстройств лежат нарушения соматовегетативных взаимосвязей в структурах ЦНС [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненно, гомеостаз и адаптация — это эволюционно сложившиеся процессы, направленные на обеспечение оптимальной жизнедеятельности животных и человека в среде обитания. По сути дела, это два взаимосвязанных и взаимозависимых процесса, в основе которых лежат соматовегетативные межсистемные связи, обусловливающие стабильность внутренней среды у многоклеточных организмов в онтогенезе. Основным механизмом поддержания такой стабильности служит модуляция импульсной активности соматических и вегетативных нервов при сохранении корково-подкорковой интеграции функций. Причем на всех этапах онтогенетического развития осуществляется нейрогуморальная регуляция компонентов гомеостаза и адаптации. Частным случаем соматовегетативного взаимодействия является кардиореспираторное сопряжение и асимметрия вегетативных показателей. Поэтому конкретным принципом деятельности функциональных систем организма представляется принцип асимметричного взаимодействия.

Но при значительных внешних воздействиях возникает дезадаптация, поломка структур гомеостаза и его нарушение. При этом происходит нарушение межсистемного взаимодействия, возникновение десинхронизации функций, нарушение центропериферической интеграции нервно-гуморальных процессов и, как следствие, развертывание компенсаторно-приспособительных реакций.

Понятно, что при повреждении любой функциональной системы и нарушении гомеостаза в организме активизируются компенсаторно-приспособительные механизмы и отмечается заметная перестройка предшествующих отношений между центром и периферией на основе корково-подкоркового взаимодействия, отражающего сопряжение соматических и вегетативных функций.

И в заключение можно отметить важность дальнейшей разработки идей Ю.П. Пушкарева о соматовегетативном взаимодействии в физиологических системах для установления истинных механизмов сопряжения функций организма при нормальной жизнедеятельности человека в постоянно меняющихся условиях внешней среды.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. Москва: Медицина, 2013. 447 с.
3. 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.
4. 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.

5. 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
6. Артеменков А.А. Дезадаптивные нарушения у человека и их компенсация. Череповец: Изд-во ЧГУ, 2018. 141 с.
7. Билиоз Н.В., Баранов В.И., Боброва Ю.В., и др. Особенности межсистемной интеграции хемореактивности 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
8. 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.
9. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. Москва: Медицина, 1976. 576 с.
10. 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.
11. Донина Ж.А. Межсистемные взаимоотношения дыхания и кровообращения // Физиология человека. 2011. Т. 37, № 2.С. 117–128.
12. 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
13. 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.
14. Казаков В.Н. Гомеостаз. Сообщение 2. Организм и управление функциями // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2018. Т. 27, № 1. С. 91–98.
15. Маслов Ю.С. Гомеостаз — основное свойство живых организмов // Медицина XXI век. 2007. № 6. С. 74–81.
16. Меерсон Ф.З. Защитные эффекты адаптации и некоторые перспективы развития адаптационной медицины // Успехи физиологических наук. 1991. Т. 22, № 2. С. 52–89.
17. 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.
18. 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
19. 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.
20. 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 экология 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., Синельнокова 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., Кузнецов 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. Шептикина Т.С., Шептикин С.А. Способ ускоренного баланса кардиоритма после физических упражнений // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 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 biolo // 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

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 fiziologicheskih 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 jeksperimental'noj i prikladnoj fiziologii. Razvitie 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. Intersystem 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 IJa 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. Mezhsistemnye vzaimootnoshenija dyhanija i krovoobrashhenija. *Fiziologija cheloveka*. 2011;37(2):117–128. (In Russ.)
12. Zabolotskih AI, Zabolotskih 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. Soobshhenie 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 razvitija adaptacionnoj mediciny. *Uspehi Fiziologicheskih Nauk*. 1991;22(2):52–89. (In Russ.)
17. Minina EN, Bogach IN, Fajnzil'berg LS. Novye podhody k ocenke kardiorespiratornogo soprjazhenija. *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 funkcionirovanija sistemy. *Aktual'nye problemy gumanitarnyh i estestvennyh nauk*. 2015;(1):261–264. (In Russ.)

24. Pushkarev YuP, Artemenkov AA, Gerasimov AP, et al. Kompensatorno-adaptacionnye vozmozhnosti organizma vzroslyh i detej. Proceedings of the International scientific and practical conference "Gigiena jekologija i reproduktivnoe zdorov'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. Somatovisceral 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 Biologycal Narcology*. 2009;9(3–4):2574–2590. (In Russ.)
34. Chernysheva MP, Nozdrachev AD. Neuroendocrine hypothalamus as a homeostat of endogenous time. *Zhurnal jevoljucionnoj 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 cardiorespiratorysynchronization 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/HJH.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

◆ 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.

◆ 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.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Министерства здравоохранения Российской Федерации

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ. ФАБРИКА ПРОЦЕССОВ

ЗАНЯТИЯ ПО МЕРЕ КОМПЛЕКТОВАНИЯ ГРУПП

БЕРЕЖЛИВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ — ЭТО:

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





Категория обучающихся:

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

Форма обучения: очная.

Трудоёмкость обучения: 18 академических часов.

Количество дней обучения: 3.

Количество человек в группе: 25.

Стоимость обучения: 10 300 рублей.

Место проведения:

Учебный центр «бережливых технологий» Педиатрического университета.

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

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

WWW.GPMU.ORG

DOI: https://doi.org/10.17816/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 коррективы 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 обучения 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].

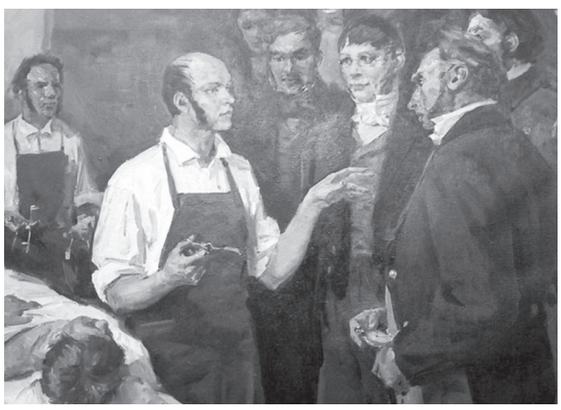


Рис. 1. Николай Иванович Пирогов на картине Л. Коштелянчука «После операции» [22]

Fig. 1. Nikolai I. Pirogov in the painting by L. Koshtelyanchuk "After surgery" [22]

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. 2. Лекция по анатомии в период эллинизма в Древнем Риме [21]

Fig. 2. Lecture on anatomy during the Hellenistic period in Ancient Rome [21]

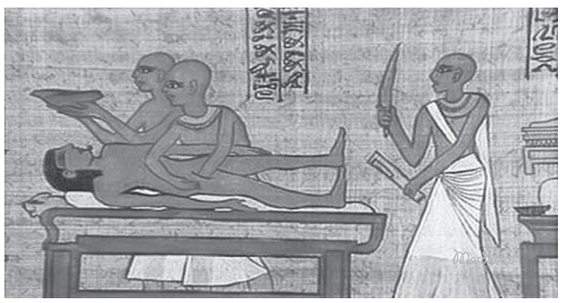


Рис. 3. Изучения анатомии человека в Древнем Египте [20]

Fig. 3. Studies of human anatomy in ancient Egypt [20]

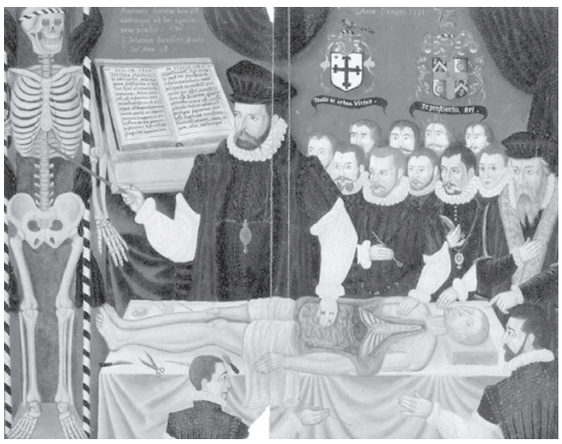


Рис. 4. Лекция по анатомии в Лондоне. Джон Банистер, 1580 г. [19]
Fig. 4. Lecture on anatomy in London. John Bannister, 1580 [19]



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. Пожарисская, 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 коррективы 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, останавливаясь 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 Всеволодов — профессор, заведующий кафедрой нормальной анатомии Ленинградского педиатрического медицинского института. Ученик 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, сочетаясь с глубоким научным содержанием, создает гармонию мысли, слова и восприятия слушателями, что способствует гуманитарному развитию личности [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., Алекандрович 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 аккредитации // 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 prognozu razvitiya glavnyh 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. Millera; 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 Ivanovich 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 Артюх — 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 представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

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

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

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

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

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

Экспертное заключение должно содержать:

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

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

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

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

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

АВТОРСКОЕ ПРАВО

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

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

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

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

4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

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

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

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

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

9) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

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

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

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

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

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

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

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

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

2.1. Русскоязычная аннотация

• Название статьи.

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

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

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

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

2.2. Англоязычная аннотация

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

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

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

• **Abstract.** Англоязычная версия резюме статьи должна по смыслу и структуре (Aim, Matherials and Methods, Results, Conclusions) полностью соответствовать русскоязычной и быть грамотной с точки зрения английского языка.

• **Keywords** (в подавляющем большинстве западных статей пишется слитно). Для выбора ключевых слов на английском следует использовать тезаурус Национальной медицинской библиотеки США — Medical Subject Headings (MeSH).

2.3. Полный текст (на русском, английском или обоих языках) должен быть структурированным по разделам. Структура полного текста рукописи, посвященной описанию результатов оригинальных исследований, должна соответствовать общепринятому шаблону и содержать разделы: введение (актуальность), цель, материалы и методы, результаты, обсуждение, выводы.

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

Греческие буквы набираются прямым шрифтом.

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

• **Информация о конфликте интересов.**

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

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

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

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

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

• В списке все работы перечисляются в алфавитном порядке.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Примеры правильного оформления ссылок в списках литературы

СТАТЬИ В ЖУРНАЛАХ

Обычная журнальная ссылка (есть переводной вариант названия)

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

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

КНИГИ И МОНОГРАФИИ

У книги один или несколько авторов

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

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

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

У книги один или несколько редакторов

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

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

Материалы конференции

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

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

Тезисы в материалах конференции

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

Диссертации

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

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

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Фотографии, отпечатки экранов мониторов (скриншоты) и другие нерисованные иллюстрации необходимо загружать отдельно в специальном разделе формы для подачи статьи в виде файлов формата *.jpeg, *.bmp, *.gif (*.doc и *.docx — в случае, если на изображение нанесены дополнительные пометки). Разрешение изображения должно быть > 300 dpi. Файлам изображений необходимо присвоить название, соответствующее номеру рисунка в тексте. В описании файла следует отдельно привести подрисуночную подпись, которая должна соответствовать названию фотографии, помещаемой в текст. (пример: Рис. 1. Иван Михайлович Сеченов).

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

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

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

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

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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