



ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 1

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



П Е Д И А Т Р И Я
для непрерывного медицинского образования педиатров
PEDIATRICS НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ • SCIENTIFIC AND PRACTICAL PEER-REVIEWED JOURNAL



Учредитель и издатель:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, академик РАН,
д.м.н., профессор

Редакция:

Ответственный за выпуск: Юлия Чередниченко

Ведущие редакторы: Людмила Головина,
Ксения Кириллова, Наталия Марченко,
Ирина Филиппова, Наталья Шпынова

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Виктория Елисеева,
Сергей Палилов, Мария Старицына,
Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения:

podpiska@remedium.ru

Адрес учредителя и редакции:

105082, Россия, Москва,
ул. Бакунинская, д. 71, стр. 10
remedium@remedium.ru

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25
(многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8.

Сайт ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»:

<https://remedium.ru>

Сайт журнала: <https://www.med-sovet.pro>

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-30814 от 26.12.2007.

Каталог Пресса России –
подписной индекс 88144.

Каталог Почты России –
подписной индекс П5802.

Издание является специализированным и предназначено для медицинских и фармацевтических работников.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Воспроизведение материалов допускается в соответствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

Адрес: 127051, Россия, Москва, ул. Трубная,
д. 29, стр. 4.

Дата выхода в свет 31 марта 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного

аудита АВС

© Медицинский совет, 2025

Год основания журнала: 2007

Периодичность: 23 выпуска в год

Цель журнала «Медицинский совет» – участие в последипломном образовании врачей путем предоставления научно-практической информации и ознакомление широкой врачебной аудитории с практической и образовательной деятельностью в медицине. Каждый номер посвящен одному или нескольким разделам медицины и приурочен к крупному всероссийскому конгрессу или научно-практической конференции. Тематика номеров журнала: Акушерство и Гинекология, Гастроэнтерология, Дерматология, Кардиология, Неврология, Педиатрия, Онкология, Оториноларингология, Пульмонология, Ревматология, Эндокринология. Журнал публикует оригинальные статьи, посвященные практическим и теоретическим вопросам различных разделов медицины, проведенным клиническим, клинико-экспериментальным исследованиям и фундаментальным научным работам, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам медицины.

Журнал ориентирован на практикующих врачей как общего профиля, так и узких специалистов. В журнал поступают статьи из всех профильных медицинских учреждений Российской Федерации и ближнего зарубежья, а также материалы, подготовленные западными партнерами. Журнал открыт для сотрудничества как с российскими специалистами, так и со специалистами ближнего (СНГ) и дальнего зарубежья, включая страны Европы, Азии, Африки, Америки и Австралии.

Редакция принимает статьи на английском и русском языках. Статьи, пришедшие в редакцию на английском языке, переводятся на русский язык. Принятые в печать статьи публикуются в журнале на русском языке, а оригинальная (англоязычная) версия статьи размещается на сайте журнала. Лучшие по мнению редакционного совета русскоязычные статьи переводятся на английский язык и публикуются на сайте журнала.

Журнал индексируется в системах:



Перечень тематических выпусков журнала

№1	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.03.2025
№2	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	31.03.2025
№3	«Неврология/ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.03.2025
№4	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	30.04.2025
№5	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.04.2025
№6	«Эндокринология / Кардиология» гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна	30.04.2025
№7	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Свистушкин Валерий Михайлович	30.04.2025
№8	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Маев Игорь Вениаминович	31.05.2025
№9	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	31.05.2025
№10	«Онкология / Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	31.07.2025
№11	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	31.07.2025
№12	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	31.07.2025
№13	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	31.08.2025
№14	«Дерматология / Косметология» гл. ред. вып. Жукова Ольга Валентиновна	30.09.2025
№15	«Гастроэнтерология» гл. ред. вып. Минушкин Олег Николаевич	30.09.2025
№16	«Кардиология / Эндокринология» гл. ред. вып. Панченко Елизавета Павловна гл. ред. вып. Демидова Татьяна Юльевна	31.10.2025
№17	«Гинекология» гл. ред. вып. Сухих Геннадий Тихонович	31.10.2025
№18	«Оториноларингология» гл. ред. вып. Рязанцев Сергей Валентинович	31.10.2025
№19	«Педиатрия» гл. ред. вып. Захарова Ирина Николаевна	30.11.2025
№20	«Пульмонология» гл. ред. вып. Авдеев Сергей Николаевич	30.11.2025
№21	«Онкология/Онкогематология» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович при поддержке Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина	30.11.2025
№22	«Неврология / Ревматология» гл. ред. вып. Парфенов Владимир Анатольевич	30.11.2025
№23	«Поликлиника» гл. ред. вып. Ишмухаметов Айдар Айратович	30.12.2025



Founder and publisher:
REMEDIMUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

Aydar Ishmukhametov, Academician RAS,
Dr. Sci. (Med.), Prof.

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

Editorial team: Lyudmila Golovina,
Ksenia Kirillova, Nataliya Marchenko,
Irina Filippova, Natalya Shpynova

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Viktoriya Eliseeva, Sergey Palilov,
Mariya Staritsyna, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

71, Bldg. 10, Bakuninskaya St.,
Moscow, 105082, Russia
e-mail: remedium@remedium.ru

Tel/fax: +7 (495) 780-34-25 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

<https://www.med-sovet.pro>

The journal is registered with the Federal
Service for Supervision of Mass Media,
Telecommunications, and Protection of Cultural
Heritage.

Certificate of Registration of Print Media

No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

The publication is specialized and intended for
medical and pharmaceutical workers.

According to the recommendations of the Federal
Service for Supervision of Communications, Infor-
mation Technology, and Mass Media (Roskomnadzor),
this industrial and practical periodical can be
published and distributed without application
of the information product mark.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed
Journals of the Higher Attestation Commission
of the Russian Federation. Author's materials are
those of the author(s) and do not necessarily
reflect the opinion of the editorial office. Repro-
duction of materials is allowed under Creative
Commons license (BY-NC-ND).

The editorial board is not responsible for the
content of advertisements.

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.

The Issue was sent to the printer on
March 31, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

The goal of the journal *Medical Council (Meditsinskiy Sovet)* is to participate in postgraduate education of physicians by providing scientific and practical information and familiarizing a wide medical audience with practical and educational activities in medicine. Each issue is dedicated to one or more sections of medicine and is devoted to a major All-Russian congress or scientific and practical conference. Thematic issues of the journal: Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Dermatology, Cardiology, Neurology, Pediatrics, Oncology, Otorhinolaryngology, Pulmonology, Rheumatology, Endocrinology. The journal publishes original articles devoted to practical and theoretical questions of various sections of medicine, clinical, clinical and experimental research and fundamental scientific works, reviews, lectures, descriptions of clinical cases, as well as supporting materials on all topical problems of medicine.

The journal is aimed at practitioners, both general practitioners and narrow specialists.

The journal receives articles from all the specialized medical institutions of the Russian Federation and neighboring countries, as well as materials prepared by Western partners. The journal is open for cooperation both with Russian specialists and specialists from near (CIS) and far abroad, including Europe, Asia, Africa, America and Australia.

The editorial board accepts articles in English and Russian. Articles that come to the editorial office in English are translated into Russian. Articles accepted for printing are published in the journal in the Russian language, and the original (English) version of the article is posted on the journal's website. The best Russian-language articles according to the Editorial Board are translated into English and published on the journal's website.

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	31.05.2025
No.10	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	31.07.2025
No.11	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.07.2025
No.12	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.07.2025
No.13	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	31.08.2025
No.14	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	30.09.2025
No.15	Gastroenterology <i>Issue chief editor Oleg N. Minushkin</i>	30.09.2025
No.16	Cardiology / Endocrinology <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i> <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i>	31.10.2025
No.17	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	31.10.2025
No.18	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Sergey V. Ryazantsev</i>	31.10.2025
No.19	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	30.11.2025
No.20	Pulmonology <i>Issue chief editor Sergey N. Avdeev</i>	30.11.2025
No.21	Oncology / Oncohematology <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i> with the support of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology	30.11.2025
No.22	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	30.11.2025
No.23	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.12.2025

Главный редактор журнала:

Ишмухаметов Айдар Айратович, академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита); Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Главный редактор номера:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Редакционный совет:

Авдеев С.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия) (*ревматология*)

Амарян Г.Г., д.м.н., Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Гераци (Ереван, Армения) (*педиатрия*)

Андреев Д.Н., к.м.н., доцент, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия) (*гинекология*)

Белоусова Е.А., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*педиатрия*)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*хирургия*)

Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор, Университетская клиника Брюсселя (Брюссель, Бельгия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Визель А.А., д.м.н., профессор, Казанский государственный медицинский университет (Казань, Россия) (*пульмонология*)

Вялков А.А., д.м.н., профессор, Оренбургский государственный медицинский университет (Оренбург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический Центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Демидова Т.Ю., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Доля О.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Еровицников А.А., д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита) (Москва, Россия) (*инфекционные болезни*)

Жукова О.В., д.м.н., профессор, Российский университет дружбы народов; Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия) (*иммунология*)

Исаченко В.С., д.м.н., доцент, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (Санкт-Петербург, Россия) (*отоларингология*)

Камилова А.Т., д.м.н., профессор, Ташкентский институт усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Каторкин С.Е., д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия) (*хирургия*)

Колачек Саня (Sanja Kolacek, Kolacek, Sanja), больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

Королева И.А., д.м.н., профессор, многопрофильная клиника «Реавиз» (Самара, Россия) (*онкология*)

Корсунская И.М., д.м.н., профессор, Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук (Москва, Россия) (*аллергология, дерматовенерология*)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Кузденбаева Р.С., академик НАН РК, д.м.н., профессор, Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий (Алматы, Республика Казахстан) (*клиническая фармакология*)

Курушина О.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*неврология*)

Лоскутов И.А., д.м.н., Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Мазуров В.И., академик РАН, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*ревматология*)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, кардиология*)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтишева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия) (*пульмонология, педиатрия*)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия) (*гастроэнтерология*)

Михин В.П., д.м.н., профессор, Курский государственный медицинский университет (Курск, Россия) (*кардиология*)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Российский университет медицины (РосУниМед) (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*ревматология*)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия) (*кардиология*)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*педиатрия, эндокринология*)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Николаенко В.П., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, (Санкт-Петербург, Россия) (*офтальмология*)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*неврология*)

Рачин А.П., д.м.н., профессор, Национальная ассоциация экспертов по коморбидной неврологии (Москва, Россия) (*неврология*)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*онкология*)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*оториноларингология*)

Савино Франческо (Francesco Savino), д.м.н., профессор, Университет Триеста – XXI цикл (Турин, Италия) (*педиатрия*)

Салухов В.В., д.м.н., Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия) (*терапия, эндокринология*)

Свечникова Е.В., д.м.н., Новосибирский государственный медицинский университет; Поликлиника №1 Управления делами Президента Российской Федерации (Москва, Россия) (*дерматология*)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*оториноларингология*)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия) (*онкология*)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Синопальников А.И., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*пульмонология*)

Сурнина З.В., д.м.н., Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова (Москва, Россия) (*офтальмология*)

Суших Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия) (*педиатрия*)

Трухан Д.И., д.м.н., доцент, Омский государственный медицинский университет (Омск, Россия) (*терапия*)

Фассахов Р.С., д.м.н., профессор, Казанский (Приволжский) федеральный университет; Институт фундаментальной медицины и биологии; Центр медицины и фармации (Казань, Россия) (*аллергология, иммунология*)

Фриго Н.В., д.м.н., профессор, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия) (*дерматовенерология*)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия) (*акушерство и гинекология*)

Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии (Москва, Россия) (*эндокринология*)

Шляhto Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; генеральный директор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия) (*кардиология*)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины (Москва, Россия) (*кардиология*)



Editor in Chief of the Journal:

Aydar A. Ishmukhametov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute); Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Editor in Chief of the Issue:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Editorial Review Board:

S.N. Avdeev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

L.I. Alexeeva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

G.G. Amaryan, Dr. Sci. (Med.), Yerevan State Medical University named after Mkhit'ar Heratsi (Yerevan, Armenia) (*Pediatrics*)

D.N. Andreev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Russian University of Medicine (ROSUNIMED), Moscow, Russia (*Gastroenterology*)

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia) (*Gynaecology*)

E.A. Belousova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

B.M. Blokhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Pediatrics*)

V.Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Surgery*)

Yvan Vandeplass, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

A.A. Vizev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia) (*Pulmonology*)

A.A. Vyalkova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

T.I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

T.Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

O.V. Dolya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

A.A. Erovinchenkov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the Russian Academy of Sciences (Polio Institute) (Moscow, Russia) (*Infectious Diseases*)

O.V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Peoples' Friendship University of Russia; Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Health Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

N.I. Ilina, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia) (*Immunology*)

V.S. Isachenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

A.T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Tashkent Postgraduate Institute; Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics (Tashkent, Uzbekistan) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

S.E. Katorkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Samara State Medical University (Samara, Russia) (*Surgery*)

S. Kolacek (Kolaček, Sanja), Dr. Sci. (Med.), Prof., Referral Centre for Paediatric Gastroenterology and Nutrition, Children's Hospital Zagreb (Zagreb, Croatia) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

I.A. Koroleva, Dr. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic REAVIZ (Samara, Russia) (*Oncology*)

I.M. Korsunskaya, Dr. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia) (*Allergology, Dermatovenerology*)

A.I. Kryukov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

R.S. Kuzdenbaeva, Acad. NAS RK, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Center for Expertise in Medicines and Medical Devices (Almaty, Republic of Kazakhstan) (*Clinical Pharmacology*)

O.V. Kurushina, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Neurology*)

I.A. Loskutov, Dr. Sci. (Med.), Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirov (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

I.V. Maev, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.I. Mazurov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Rheumatology*)

I.Yu. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Cardiology*)

Yu.L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia) (*Pulmonology, Pediatrics*)

O.N. Minushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia) (*Gastroenterology*)

V.P. Mikhin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kursk State Medical University (Kursk, Russia) (*Cardiology*)

A.M. Mkrtumyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian University of Medicine (ROSUNIMED) (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.L. Nasonov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Rheumatology*)

S.V. Nedogoda, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia) (*Cardiology*)

I.L. Nikitina, Dr. Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Centre (St Petersburg, Russia) (*Pediatrics, Endocrinology*)

V.S. Nikiforov, Dr. Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, St Petersburg State University (St Petersburg, Russia) (*Ophthalmology*)

A.P. Rachin, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Association of Comorbid Neurology Experts (Moscow, Russia) (*Neurology*)

I.G. Rusakov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Oncology*)

S.V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.A. Parfenov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Neurology*)

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St Petersburg, Russia) (*Therapy, Endocrinology*)

F. Savino, Dr. Sci. (Med.), Prof., University Hospital of the City of Health and Science of Turin (Turin, Italy) (*Pediatrics*)

E.V. Svechnikova, Dr. Sci. (Med.), Novosibirsk State Medical University; Polyclinic No. 1 of the Administrative Department of the President of the Russian Federation (Moscow, Russia) (*Dermatology*)

V.M. Svistushkin, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

V.F. Semiglazov, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St Petersburg, Russia) (*Oncology*)

V.N. Serov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

A.I. Sinopalnikov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Postgraduate Education (Moscow, Russia) (*Pulmonology*)

Z.V. Surnina, Cand. Dr. Sci. (Med.), Research Institute of Eye (Moscow, Russia) (*Ophthalmology*)

G.T. Sukhikh, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

T.E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia) (*Pediatrics*)

D.I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Ass. Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia) (*Therapy*)

R.S. Fassakhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Kazan Federal University; Institute of Fundamental Medicine and Biology; Medicine and Pharmacy Center (Kazan, Russia) (*Allergology, Immunology*)

N.V. Frigo, Dr. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenerology and Cosmetology of the Moscow Healthcare Department (Moscow, Russia) (*Dermatovenerology*)

E.G. Khilkevich, Dr. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (Moscow, Russia) (*Obstetrics and Gynecology*)

M.V. Shestakova, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia) (*Endocrinology*)

E.V. Shlyakhto, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First St Petersburg State Medical University; General Director Almazov National Medical Research Center (St Petersburg, Russia) (*Cardiology*)

I.S. Yavelov, Dr. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia) (*Cardiology*)



Содержание

Новости. Открытия и события 8

Неонатология

Горшков Д.В., Новосельцев Д.В., Петрова Н.А., Торхова Н.А.
Кисты сосудистых сплетений у здоровых новорожденных
и их ассоциация с дезадаптацией в раннем
неонатальном периоде 10

Рюмина И.И., Боброва А.М., Кухарцева М.В., Зубков В.В.,
Павлова С.Е., Чаргейшвили И.М., Сайкова М.Ю.
Возможность успешного грудного вскармливания
при необходимости докорма из бутылочки 17

Пилат Т.Л., Щербань М.Р., Захарова И.Н.
Эффективность лактогенного фитокомплекса
при гипогалактии у кормящих женщин 25

Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Оробинская Я.В.,
Пупыкина В.В.
История создания искусственных смесей
для вскармливания младенцев 32

Бронхопульмонология и отоларингология

Закирова А.М., Мороз Т.Б., Файзуллина Р.А., Вахитов Х.М.,
Закиров А.М., Рашитова Э.Л., Кадриев А.Г., Ключкина А.И.,
Кадриев А.А., Шерифова И.А.
Комплексный подход в лечении инфекционных поражений
верхних дыхательных путей в детской практике 40

Тулупов Д.А., Карпова Е.П., Наумов О.Г., Белов В.А.,
Зябкин И.В., Грабовская В.А.
Неаллергические хронические риниты у детей: что мы знаем
о влиянии триггерных факторов на течение заболевания? 54

Мельникова И.М., Павленко В.А., Мизерницкий Ю.Л.,
Доровская Н.Л.
Местная терапия при респираторных заболеваниях
в детском возрасте 60

Маланичева Т.Г., Зиатдинова Н.В., Кузнецова О.Ю., Веткин Д.А.
Дифференциальная диагностика кашля в педиатрической
практике: роль комбинированной терапии 68

Таранушенко Т.Е.
Безопасная антипиретическая терапия 75

Геппе Н.А., Касанаве Е.В., Шаталина С.И., Колосова Н.Г.,
Аксенова М.Б.
Возможности средств натурального происхождения
в терапии острого кашля у детей 85

Гаращенко Т.И., Ильенко Л.И., Ястремский А.П., Пайганова Н.Э.
Роль топической терапии в комплексном лечении
тонзиллофарингитов у детей 94

Заплатников А.Л., Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Дмитриев А.В.,
Леписева И.В., Дементьев А.А., Чабайдзе Ж.Л., Лешик М.В.,
Свинцицкая В.И.
Стартовая этиотропная терапия острых бактериальных
инфекций респираторного тракта у детей с позиций
современных клинических рекомендаций 105

Гастроэнтерология

Захарова И.Н., Бережная И.В., Сугян Н.Г., Оробинская Я.В.,
Пупыкина В.В., Чурилова В.Д.
Питание как способ коррекции функциональных нарушений
желудочно-кишечного тракта у младенцев 116

Аллергология и иммунология

Казаков А.В., Клевно Н.И., Сокольская Е.А., Приходько А.А.,
Пахлавонина А.Д., Кудлай Д.А.
Роль современных иммунологических тестов
в дифференциальной диагностике туберкулеза у детей 126

Хакимова Р.Ф., Зайнетдинова Г.М., Рыжова Г.Р.,
Ахметова Ф.Р., Самигуллина К.И., Хакимова М.Р.
Ретроспективный анализ клинических особенностей
анафилаксии у детей различного возраста 133

Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Захарова И.Н.
Иммунодиагностика туберкулезной инфекции
у детей и подростков из социальных групп риска
(обзор и комментарии) 141

Трудный диагноз

Пшеничникова И.И., Пупыкина В.В., Ежов М.В., Захарова И.Н.
Детско-родительский каскадный скрининг – эффективный
инструмент раннего выявления пациентов
с семейной гиперхолестеринемией 150

Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Екшембиев А.А.,
Яманова Г.А., Сибирякова Н.В.
Синдром Апера у ребенка: случай из практики 155

Школа педиатра

Локшина Э.Э., Стрига Е.В., Зайцева О.В., Куликова Е.В.,
Кузнецов Г.Б., Савицкая Н.А., Беляева Т.Ю.
Лихорадка у детей: сложные вопросы диагностики
и лечения 161

Асманов А.И., Гаращенко Т.И., Белов В.А., Горохов А.С.
Эффективность эндоскопической хоанопластики без
применения стентов у детей с врожденной атрезией хоан 169

Алагова М.В., Ратников В.А., Силав К.В., Ермоленко К.Д.,
Потапова Т.В., Ратникова А.К.
Преимущества мультиштаммовых пробиотиков
в терапии инфекционных заболеваний у детей 176

Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Трунина И.Н.,
Пупыкина В.В., Ежов М.В.
Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб –
перспективное средство коррекции липидного профиля
у детей с семейной гиперхолестеринемией 187

Сагитова Г.Р.
Многогранность констипации у детей:
клинический случай инфекции мочевой системы
у ребенка, страдающего запором 197

Лисица И.А., Грицинская В.Л., Завьялова А.Н.,
Александрович Ю.С., Лисовский О.В.
Клинико-метаболические аспекты белково-энергетической
недостаточности у пациентов педиатрических
отделений интенсивной терапии 204

Гудков Р.А., Блохова Е.Э., Дмитриев А.В., Заплатников А.Л.
Лекарственные лихорадки и гипертермии 214

Зарипова Ю.Р., Холодная В.А., Фролова Е.И., Гриненко А.В.
Клинический случай наследственной гемоглобинопатии
у ребенка 222

Сахно Л.В., Дубовая Е.Г., Колтунцева И.В., Баирова С.В.,
Емельянова А.В.
Проблемы правового режима оказания первой
и экстренной медицинской помощи
в общеобразовательных организациях (школах) 228

Лутфуллин И.Я., Сафина А.И., Садыков М.М., Аскарова М.О.,
Филатов В.С., Шарипова О.В., Макарова К.А., Юмашева С.Ю.,
Кузьмина Е.А., Удачина Э.И., Даминова М.А.,
Рашитова Э.Л., Костик М.М.
Проблема поздней диагностики болезни Кавасаки:
описание серии из 19 случаев 238

Левчин А.М., Ершова И.Б., Глушко Ю.В.
Особенности микроциркуляции у младших школьников
в периоде ранней реконвалесценции ОРВИ 246

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

- Gorshkov D.V., Novoseltsev D.V., Petrova N.A., Torkhova M.A.
Choroid plexus cysts among healthy neonates and their
association with disadaptation in early neonatal period. 10
- Ryumina I.I., Bobrova A.M., Kukhartseva M.V., Zubkov V.V.,
Pavlova S.E., Chargeyshvili I.M., Saykova M.Yu.
Possibility of successful breastfeeding if supplementary
bottle feeding is required 17
- Pilat T.L., Shcherban M.R., Zakharova I.N.
Efficiency of lactogenic phytocomplex in hypogalactia
in lactating women 25
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugian N.G.,
Orobinskaya Ya.V., Pupykina V.V.
History of creation of infant milk formula 32

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Zakirova A.M., Moroz T.B., Faizullina R.A., Vakhitov Kh.M.,
Zakirov A.M., Rashitova E.L., Kadriev A.G., Klyushkina A.I.,
Kadriev A.A., Sherifova I.A.
An integrated approach to the treatment of infectious
lesions of the upper respiratory tract in pediatric practice 40
- Tulupov D.A., Karpova E.P., Naumov O.G., Belov V.A.,
Zyabkin I.V., Grabovskaya V.A.
Non-allergic chronic rhinitis in children:
What can we know of the influence of trigger factors
on the course of the disease? 54
- Melnikova I.M., Pavlenko V.A., Mizernitskiy Yu.L., Dorovskaya N.L.
Local therapy for the treatment of paediatric
respiratory diseases. 60
- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Kuznetsova O.Yu., Vetkin D.A.
Differential diagnosis of cough in paediatric practice:
The role of combination therapy 68
- Taranushenko T.E.
Safe antipyretic therapy 75
- Geppe N.A., Kasanave E.V., Shatalina S.I., Kolosova N.G.,
Aksenova M.B.
The possibilities of natural remedies in the treatment
of acute cough in children. 85
- Garashchenko T.I., Ilenko L.I., Yastremskiy A.P., Payganova N.E.
The role of topical therapy in the complex treatment
of tonsillopharyngitis in children 94
- Zaplatnikov A.L., Karpova E.P., Tulupov D.A., Dmitriev A.V.,
Lepiseva I.V., Dementyev A.A., Chabaidze Z.L.,
Leshik M.V., Svintsitskaya V.I.
Initial etiotropic therapy of acute bacterial
respiratory tract infections in children in the context
of current clinical guidelines. 105

Gastroenterology

- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Sugian N.G., Orobinskaya Ya.V.,
Pupykina V.V., Churilova V.D.
Nutrition as a method for managing functional
gastrointestinal disorders in infants 116

Allergology and immunology

- Kazakov A.V., Klevno N.I., Sokolskaya E.A., Prikhodko A.A.,
Pakhlavonova A.D., Kudlay D.A.
The role of modern immunological tests in the differential
diagnosis of paediatric tuberculosis 126

- Khakimova R.F., Zainetdinova G.M., Ryzhova G.R.,
Akhmetova F.R., Samigullina K.I., Khakimova M.R.
Clinical manifestations of anaphylaxis in children
of different age groups: retrospective study 133

- Ovsyankina E.S., Panova L.V., Zakharova I.N.
Immunodiagnosis of tuberculosis infection in children
and adolescents from socially vulnerable groups
(review and comments). 141

Difficult diagnosis

- Pshenichnikova I.I., Pupykina V.V., Ezhov M.V., Zakharova I.N.
Parent-child cascade screening – an effective
tool for early identification of patients
with familial hypercholesterolemia. 150
- Sagitova G.R., Antonova A.A., Ekshembiev A.A.,
Yamanova G.A., Sibiryakova N.V.
Aper syndrome in a child: A case from practice. 155

Pediatrician school

- Lokshina E.E., Striga E.V., Zaytseva O.V., Kulikova E.V.,
Kuznetsov G.B., Savitskaya N.A., Belyaeva T.Yu.
Fever in children: complex issues of diagnosis
and treatment. 161
- Asmanov A.I., Garashchenko T.I., Belov V.A., Gorokhov A.S.
Effectiveness of endoscopic choanoplasty
without stents in children with congenital choanal atresia ... 169
- Alagova M.V., Ratnikov V.A., Silav K.V., Ermolenko K.D.,
Potapova T.V., Ratnikova A.K.
Advantages of multi-strain probiotics
in the treatment of infectious diseases in children 176
- Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Trunina I.N.,
Pupykina V.V., Ezhov M.V.
Ezetimibe, an intestinal cholesterol absorption inhibitor:
A promising agent for lipid profile correction
in children with familial hypercholesterolemia. 187
- Sagitova G.R.
The versatility of constipation in children: A clinical case of urinary
system infection in a child suffering from constipation 197
- Lisitsa I.A., Gritsinskaya V.L., Zavyalova A.N.,
Aleksandrovich Yu.S., Lisovskii O.V.
Clinical and metabolic aspects of protein-energy
malnutrition in patients in pediatric intensive care Units. 204
- Gudkov R.A., Blokhova E.E., Dmitriev A.V., Zaplatnikov A.L.
Drug fever and hyperthermia 214
- Zaripova Yu.R., Kholodnaya V.A., Frolkova E.I., Grinenko A.V.
Clinical case of hereditary hemoglobinopathy in a child. 222
- Sakhno L.V., Dubovaia E.G., Koltuntseva I.V., Bairova S.V.,
Emelyanova A.V.
Problems of the legal regime for the provision
of first and emergency medical care in general
education organizations (schools) 228

- Lutfullin I.Ya., Safina A.I., Sadykov M.M., Askarova M.O.,
Filatov V.S., Sharipova O.V., Makarova K.A., Yumasheva S.Yu.,
Kuzmina E.A., Udachina E.I., Daminova M.A.,
Rashitova E.L., Kostik M.M.
The problem of late diagnosis of Kawasaki disease:
Description of a series of 19 cases 238

- Levchin A.M., Ershova I.B., Glushko Yu.V.
Features of microcirculation in younger schoolchildren
in the period of early convalescence
of acute respiratory viral infections. 246

Кисты сосудистых сплетений у здоровых новорожденных и их ассоциация с дезадаптацией в раннем неонатальном периоде

Д.В. Горшков^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4409-2157>, dmitrijgors21@yandex.ru

Д.В. Новосельцев¹, <https://orcid.org/0000-0002-4975-8061>, medicus.amicus@list.ru

Н.А. Петрова², <https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>, natalja5@yandex.ru

М.А. Торхова², masha-zyuzeva@yandex.ru

¹ Родильный дом №1 (специализированный); 199178, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 49/51

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Введение. Кисты сосудистых сплетений в большинстве случаев являются случайной находкой при нейросонографии новорожденного. Их относят к так называемым мягким маркерам, которые сами по себе не несут прямого патологического воздействия на новорожденного, но могут быть связаны с увеличенным риском реализации другой перинатальной патологии, включая внутриутробный инфекционный процесс или генетические аномалии.

Цель. Выявить особенности течения ранней неонатальной адаптации у новорожденных с постнатально диагностированными кистами сосудистых сплетений, включая субэпендимальные кисты.

Материалы и методы. С января по август 2023 г. было проведено рутинное нейросонографическое обследование 760 доношенных новорожденных детей, находящихся в отделении новорожденных в удовлетворительном состоянии без нарушений неврологического статуса и витальных функций. Характер их адаптации в первые 3–7 сут. оценивался по следующим общепринятым критериям: динамика веса в раннем неонатальном периоде, у детей, имеющих показания, проводилась оценка лабораторных маркеров воспаления как предиктора реализации внутриутробного инфицирования, оценка уровня билирубинемии и других показателей метаболизма.

Результаты. По нейросонографии у 96 (12,63%) пациентов были первично диагностированы кисты сосудистых сплетений, включая субэпендимальные. При исследовании корреляции выявлено, что в случаях двустороннего расположения кистозных образований у 55% новорожденных с кистами сосудистых сплетений имелся хотя бы один критерий дезадаптации из перечисленных выше. При этом лишь в 35,71% случаев признаки дезадаптации наблюдались у детей с односторонним расположением кист сосудистых сплетений. В группе пациентов с выявленными двусторонними псевдокистами признаки дезадаптации встречались значительно чаще – у 72,72% новорожденных, у детей с односторонними субэпендимальными – в 39,31% случаев.

Обсуждение. Обращает на себя внимание увеличение частоты первично выявленных постнатально кист сосудистых сплетений среди доношенных новорожденных (12,63%). При обнаружении двусторонних кист сосудистого сплетения, в том числе субэпендимальных, у новорожденных вероятность дезадаптации раннего неонатального периода выше, чем при диагностировании односторонних кист ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные результаты могут говорить о большей диагностической значимости двусторонних кист и субэпендимальных кист в целом как критерия риска развития ранней неонатальной дезадаптации и необходимости более тщательного наблюдения за детьми с такими УЗ-находками.

Ключевые слова: новорожденные, дезадаптация, кисты сосудистых сплетений, субэпендимальные кисты, ранний неонатальный период

Для цитирования: Горшков ДВ, Новосельцев ДВ, Петрова НА, Торхова НА. Кисты сосудистых сплетений у здоровых новорожденных и их ассоциация с дезадаптацией в раннем неонатальном периоде. *Медицинский совет*. 2025;19(1):10–16. <https://doi.org/10.21518/ms2025-002>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choroid plexus cysts among healthy neonates and their association with disadaptation in early neonatal period

Dmitriy V. Gorshkov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4409-2157>, dmitrijgors21@yandex.ru

Dmitriy V. Novoseltsev¹, <https://orcid.org/0000-0002-4975-8061>, medicus.amicus@list.ru

Natalia A. Petrova², <https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>, natalja5@yandex.ru

Maria A. Torkhova², masha-zyuzeva@yandex.ru

¹ Maternity Hospital No. 1; 49/51, Bolshoy Ave. Vasilevskogo Ostrova, St Petersburg, 199178, Russia

² Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Introduction. Choroid plexus cysts are incidental findings on ultrasound examination of the neonatal head usually. Nowadays, choroid plexus cysts refers are known as “soft markers”, which do not have a direct pathological effect on the infants themselves, but may be associated with an increased risk of other perinatal pathology, including intrauterine infections or genetic anomalies.

Aim. To identify the features of developing early neonatal disadaptation in newborns with choroid plexus cysts, including subependymal pseudocysts.

Materials and methods. Between January 2023 and August 2023, routine brain sonographic examinations were performed on 760 neonates who were born at term without disturbances in neurological status and vital functions. The adaptation in the early neonatal period (the first 3–7 days) was assessed according to the following generally accepted criteria: weight dynamics in the early neonatal period; laboratory markers of inflammation as a predictor of intrauterine infection, the level of bilirubinemia and other metabolic indicators.

Results. According to the results of neurosonography, choroid plexus cysts, including subependymal ones, were initially diagnosed in 96 (12.63%) patients. When studying the correlation between localization of cysts and signs of disadaptation reveals that in cases of bilateral location of cystic formations, 55% of newborns with choroid plexus cysts had at least one criterion of maladaptation listed above. Moreover, only in 35.71% of cases signs of maladjustment were observed in children with unilateral choroid plexus cysts. In the group of patients with subependymal pseudocysts, signs of disadaptation were found more often – in 72.72% of newborns with identified bilateral, and in 39.31% with unilateral subependymal cysts.

Discussion. We noticed an increase the frequency of initially diagnosed choroid plexus cysts among full-term newborns (12.63%). We conclude that bilateral choroid plexus cysts and subependymal pseudocysts are a high risk factor of developing early neonatal disadaptation than in children with unilateral choroid plexus cysts ($p < 0.05$).

Conclusions. It may play greater diagnostic value of bilateral choroid plexus cysts and subependymal pseudocysts as a risk factor of developing early neonatal disadaptation and require more careful monitoring of newborns with such ultrasound findings.

Keywords: neonates, disturbance, choroid plexus cysts, subependymal cysts, early neonatal period

For citation: Gorshkov DV, Novoseltsev DV, Petrova NA, Torkhova MA. Choroid plexus cysts among healthy neonates and their association with disadaptation in early neonatal period. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):10–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-002>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Первые 7 сут. жизни после рождения (ранний неонатальный период) требуют от ребенка мобилизации всех имеющихся резервов, сопряженных с процессом адаптации к внеутробному существованию. Поэтому с клинической позиции врача-неонатолога данный период является «критическим» этапом в жизни новорожденных детей [1]. На характер ранней неонатальной адаптации существенно влияют степень зрелости и соматический статус новорожденного, на что прежде всего оказывают непосредственное воздействие особенности течения беременности и родов, а также наличие у ребенка перинатальной патологии [2]. Такие изменения, которые свидетельствуют о процессе адаптации новорожденного к внеутробной жизни, называют пограничными или переходными состояниями. При этом их название связано не только с тем, что они возникают при переходе внутриутробного периода жизни во внеутробный, но и с тем, что при определенных условиях могут переходить из физиологического состояния в патологическое.

При этом многие транзиторные состояния (лабораторные изменения) не имеют клинических проявлений, но их следует учитывать, т. к. они могут в определенный момент свидетельствовать о патологическом процессе. Например, физиологический лейкоцитоз, транзиторные гипо- и гиперсостояния (гипербилирубинемия, гипергаммонемиия, гипогликемия, гипомagneмия и др.) [3, 4].

Таким образом, в данной статье под понятием «дезадаптация раннего неонатального периода» подразумеваются

патологические лабораторно-клинические изменения в организме ребенка, возникающие в первые 7 сут. жизни. При этом многие аспекты ранней дезадаптации новорожденных остаются по сей день малоизученными. Остается «открытым» вопрос: «Какие факторы являются наиболее значимыми в инициации “срыва” адаптации у детей в раннем неонатальном периоде?». Ранняя неонатальная дезадаптация существенно чаще (в 2,2–2,3 раза) развивается у новорожденных с перинатальной патологией ЦНС, а также с врожденной инфекционно-воспалительной патологией [5–8].

Кисты сосудистых сплетений (КСС) в большинстве случаев являются случайной находкой при нейросонографии новорожденного. На сегодняшний день КСС относят к так называемым мягким маркерам, которые сами по себе не несут прямого патологического воздействия на новорожденного, но могут быть связаны с увеличенным риском реализации другой перинатальной патологии, включая течение внутриутробного инфекционного процесса или генетической аномалии (трисомия 18, трисомия 21) [9–12]. КСС развиваются с 13-й по 18-ю нед. беременности, когда нейроэпителий, выстилающий междолевые щели, инвагинирует в строуму с последующим накоплением спинномозговой жидкости и детритов. Они встречаются по всей желудочковой системе, но чаще всего наблюдаются в клубочках боковых желудочков, обычно имеют размер менее 1 см и располагаются в теле сплетения, хотя могут выступать в полость желудочка [9, 13]. По данным литературных источников, частота встречаемости таких кист у новорожденных без

сопутствующей перинатальной патологии (гипоксически-травматические поражения головного мозга, врожденные пороки сердца, хромосомно-генетические аномалии) варьирует в пределах 3,0–8,8% [9–11].

Отдельное место среди КСС занимают субэпендимальные, или псевдокисты (СЭК). СЭК – кистозные образования головного мозга, располагающиеся под эпендимой боковых желудочков в области латеральных углов передних рогов и тел боковых желудочков и в области каудоталамических борозд. Стенка СЭК состоит из тонкого слоя глиальных клеток, вокруг нее определяется скопление клеток герминативного матрикса. Наличие СЭК свидетельствует о повреждении субэпендимального матрикса под действием различных антенатальных факторов. Часто их ассоциируют с внутриутробными инфекциями, в отдельных случаях СЭК оказываются следствием субэпендимальных кровоизлияний [11, 14–19]. Но все же ведущее место в этиологии кистозных образований сосудистого сплетения, включая СЭК, занимает инфекционный фактор воздействия на плод во время беременности, что, возможно, и обуславливает нарушения периода ранней адаптации, от которого в значительной мере зависит постнатальное развитие и здоровье ребенка. В последние годы отмечается рост патологии плода, приводящей к нарушению или невозможности адаптации ребенка к внеутробной жизни. По данным Комитета экспертов ВОЗ, заболеваемость детей первого года жизни повысилась на 39,8%, главным образом за счет состояний, возникающих в перинатальном периоде [20–28].

Цель исследования – выявление особенностей течения ранней неонатальной адаптации у новорожденных с постнатально диагностированными КСС, включая СЭК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное ретроспективное исследование данных «историй развития новорожденного» детей, наблюдавшихся на посту совместного пребывания Родильного дома №1 Санкт-Петербурга.

За период с января по август 2023 г. было проведено сплошное рутинное нейросонографическое обследование 760 доношенных новорожденных детей.

Критерии включения в исследование:

- доношенный срок беременности,
- возраст от рождения до окончания 7-х сут.,
- наблюдение ребенка на посту совместного пребывания,
- проведение нейросонографии.

Критерии не включения в исследование:

- наличие родовой травмы по данным нейросонографии,
- отклонения в неврологическом статусе,
- нарушение витальных функций в раннем неонатальном периоде (включая лечение в отделении интенсивной терапии новорожденных).

На 1-м этапе исследования проанализирована частота встречаемости КСС у доношенных новорожденных.

На 2-м этапе проанализирован характер течения раннего неонатального периода у новорожденных с КСС разной локализации и без КСС.

Для этого выделены 4 группы новорожденных с КСС:

- 1-я группа – УЗ-признаки односторонних КСС,
- 2-я группа – УЗ-признаки двусторонних КСС,
- 3-я группа – УЗ-признаки односторонних СЭК,
- 4-я группа – УЗ-признаки двусторонних СЭК.

И отдельно выделена 5-я группа (контрольная), в которую вошли дети без УЗ-признаков патологии ЦНС.

Характер адаптации в раннем неонатальном периоде (первые 3–7 сут.) оценивался по следующим общепринятым критериям: динамика веса в раннем неонатальном периоде, оценка лабораторных маркеров воспаления как предиктора реализации внутриутробного инфицирования, оценка уровня билирубинемии и других биохимических показателей метаболизма (глюкоза крови, трансаминазы, общий белок) [3, 10, 11].

Методом визуализации послужила нейросонография, проведенная при помощи ультразвукового аппарата GE Healthcare LOGIQ P6 с секторным фазированным неонатальным датчиком (3,6–11,4 МГц). Пациентов обследовали однократно на 3–4-е сут. жизни. Протокол УЗИ включал как минимум 6 стандартных коронарных срезов: через большой родничок, 1 сагиттальный и 3 парасагиттальных среза с каждой стороны. По показаниям, в качестве дополнительных акустических окон использовались малый, сосцевидный и клиновидный роднички.

При интерпретации полученных результатов использована описательная статистика. Произведен подсчет критериев оценки значимости различий исходов в зависимости от наличия признаков с помощью составления четырехпольной таблицы и дальнейшей оценки критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Рутинное ретроспективное исследование было проведено на базе СПб ГБУЗ «Родильный дом №1» (специализированный) в течение 7 мес. За данный период были предоставлены сведения 1 550 протоколов УЗ-исследований, из которых 760 – нейросонографии. Среди данного количества проведенных нейросонографий у 96 (12,63%) пациентов были первично диагностированы КСС, включая субэпендимальные.

Среди 96 новорожденных, включенных нами в экспериментальные группы исследования, половая принадлежность была следующей: 32 девочки (33,34%) и 64 мальчика (66,66%).

По локализации из 96 случаев у 62 (64,58%) новорожденных диагностированы КСС, у 34 детей (35,42%) были выявлены СЭК.

По характеру расположения односторонние КСС наблюдались у 42 (43,75%) новорожденных от общего количества детей с кистами, односторонние субэпендимальные встречались у 23 (23,96%), при этом на долю двусторонних сосудистых кистообразований пришлось 20 (20,83%) случаев, двусторонних субэпендимальных – 11 (11,46%).

Также нами была проведена оценка размеров кист. Во всех исследуемых случаях размеры не превысили 10,0 мм,

- **Таблица.** Распределение кист по размерам и локализации
 ● **Table.** Distribution of cysts by size and site

Характер кист	КСС	КСС	КСС	КСС	СЭК	СЭК	СЭК	СЭК	
Односторонние	х	х			х	х			
Двусторонние			х	х			х	х	
Менее 5 мм	х		х		х		х		
Более 5 мм		х		х		х		х	
Всего	38	4	20	0	18	5	6	5	96
С дезадаптацией	13	2	11	0	6	3	5	3	43
% дезадаптации	34,21053	50	55	0	33,33333	60	83,33333	60	44,79167

Примечание. КСС – кисты сосудистых сплетений; СЭК – субэпендимальные кисты.

при этом были разделены на 2 группы: мелкие (менее 5,0 мм) и крупные (более 5,0 мм). Распределение кист по размерам и локализации представлено в *таблице*.

Учитывая получившуюся малую выборку детей с нарушениями ранней неонатальной адаптации, нельзя статистически достоверно утверждать о зависимости наличия дезадаптации от размеров кист, и полученные данные не имеют прогностического значения.

При анализе периода ранней адаптации выявлено, что 43 (44,79%) из 96 новорожденных имели признаки умеренной дезадаптации раннего неонатального периода.

Структура распределения признаков дезадаптации отражена на *рисунке*. Более чем у половины – 26 (60,46%) – новорожденных была диагностирована гипербилирубинемия (без риска реализации гемоконфликта и данных о диабетической фетопатии).

На 2-м месте по частоте встречаемости среди нарушений периода адаптации была выявлена патологическая убыль массы тела (ПУМТ) (более 75 перцентилей по почасовой номограмме потери массы тела) – 14 детей (32,56%).

При этом лабораторные маркеры воспаления (повышение СРБ, изменения в лейкоцитарной формуле) были зарегистрированы только у 8 (18,68%) новорожденных. Двум из них (4,65%) проводилась антибактериальная терапия по рискам реализации внутриутробной инфекции (изолированное повышение лабораторных маркеров воспаления). При этом убедительных данных о реализации внутриамниотической инфекции получено не было, и антибактериальная терапия была завершена на этапе родильного дома.

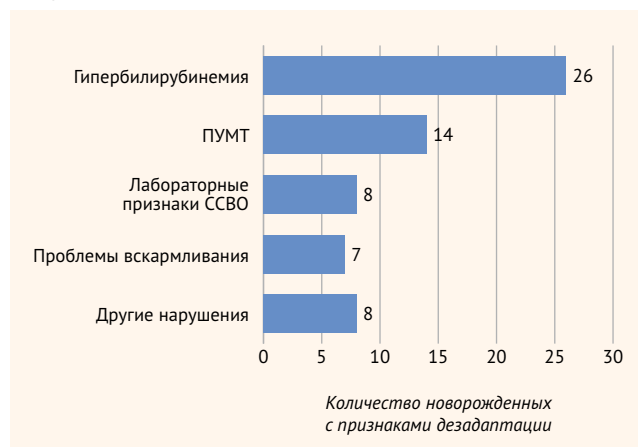
Реже встречалась проблема вскармливания (срыгивания, руминации) – в 7 случаях (16,27%).

У 8 новорожденных (18,6%) были зарегистрированы другие нарушения, в их число вошли метаболические расстройства (гиперферментемия, гипогликемия). Нельзя исключить, что данные проявления были лишь транзиторными, для более достоверной оценки необходимо дальнейшее обследование и наблюдение. Однако все дети были выписаны домой и не требовали срочного перевода в отделение патологии новорожденных.

При исследовании корреляции (локализация кист – наличие признаков дезадаптации) выявлено, что

- **Рисунок.** Признаки дезадаптации раннего неонатального периода

- **Figure.** Features of maladaptation in the early neonatal period



в случаях двустороннего расположения кистозных образований более чем у половины детей с КСС (55%) имелся хотя бы один критерий дезадаптации из перечисленных выше. При этом лишь в 35,71% случаев признаки дезадаптации наблюдались у детей с односторонним расположением КСС. Также было выявлено в процессе исследования, что в группе двусторонних СЭК признаки дезадаптации значимо выше – у 72,72% новорожденных и у 39,31% с односторонними СЭК. Кроме того, был проведен сравнительный анализ с контрольной группой, исходя из которого выяснилось, что лишь 28,57% детей, не имеющих КСС, имели нарушения раннего периода адаптации, что может говорить о большей диагностической значимости двусторонних кист и СЭК в целом как критерия риска ранней неонатальной дезадаптации и необходимости более тщательного наблюдения за детьми с такими УЗ-находками.

ОБСУЖДЕНИЕ

1. Обращает на себя внимание увеличение частоты первично выявленных постнатально КСС среди доношенных новорожденных (12,63% в нашем исследовании против литературных данных в 3,0–8,8%), что, вероятно, связано с расширением охвата обследования

новорожденных. Также полученные данные не исключают тенденцию к ухудшению здоровья женщин во время беременности, включая частые острые вирусные заболевания, которые имеют влияние на перинатальные особенности. Поскольку рутинное обследование во время беременности у матерей на TORCH не оценивалось, нельзя утверждать, что найденные при нейросонографии изменения были обусловлены инфекционными процессами, а не другими перенесенными неблагоприятными внутриутробными факторами. Однако, учитывая рост вирусной заболеваемости в последние годы за счет новой коронавирусной инфекции (COVID-19), можно предположить о связи данного факта с большей частотой первичного выявления КСС у доношенных новорожденных. Так, по данным исследования Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова, было выявлено, что у новорожденных от матерей, перенесших во время беременности COVID-19, достоверно чаще встречались КСС, включая субэпендимальные, чем у детей от здоровых матерей [29, 30].

2. В исследовании убедительных клинико-лабораторных данных о реализации внутриамниотической инфекции у доношенных новорожденных даже с двусторонними КСС не получено. При этом мы не исключаем субклиническое течение хронической инфекции вирусной этиологии с отдаленными последствиями, что требует дальнейшего изучения.

3. Убедительных данных о реализации дезадаптации раннего неонатального периода у доношенных новорожденных с КСС не выявлено (43,87%), но выявлена достоверная статистически значимая взаимосвязь: при обнаружении двусторонних КСС, в том числе субэпендимальных, у новорожденных вероятность дезадаптации раннего неонатального периода выше, чем при диагностировании односторонними СЭК значимо чаще встречались признаки нарушения раннего периода адаптации, чем у новорожденных с двусторонними КСС. И лишь 28,57% детей, не имеющих КСС, имели нарушения раннего периода адаптации ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведя исследование, мы выяснили, что двусторонние УС-признаки изменений головного мозга, такие как КСС и СЭК, имеют достоверно значимую связь ($p < 0,05$) с нарушениями адаптации в раннем неонатальном периоде, что может говорить о большей диагностической значимости двусторонних кист и СЭК в целом как критерия риска ранней неонатальной дезадаптации и необходимости более тщательного наблюдения за детьми с такими УЗ-находками.

Поступила / Received 26.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 12.11.2024
Принята в печать / Accepted 25.11.2024

Список литературы / References

- Ахмадеева ЭМ, Амирова ВД, Брюханова ОА. Клиническое обследование новорожденного и этапы диагностического поиска. Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 2019. 118 с. Режим доступа: <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib768.pdf>.
- Юшко КО, Иванян АН, Бельская ГД, Гришко ТВ. Течение раннего неонатального периода у новорожденных от матерей, рожденных путем операции кесарево сечение. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2006;(4):173–175. Режим доступа: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2000-2009/2006/2006-4.html>.
Yushko KO, Ivanyan ON, Belskaya GD, Gribko TV. During the early neonatal period in newborns from mothers born by cesarean section. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2006;(4):173–175. (In Russ.) Available at: <https://sgma.info/ru/issues-archive/2000-2009/2006/2006-4.html>.
- Шабалов НП, Софронова ЛН. *Неонатология*: учебное пособие в 2 т. 7-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. Т. 1. 720 с. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/21487871/>.
- Гомелла ТЛ, Каннингэм МД, Эяль ФГ (ред.). *Неонатология*: в 2 т. Пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. ДН Дегтярева. 6-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2015. Т. 1. 713 с. Режим доступа: <https://obuchalka.org/20200928125480/neonatology-tom-1-gomella-t-l-kanningem-m-d-eyal-f-g-2015.html>.
- Елизарова МГ, Михалев ЕВ, Филиппов ГП, Пеккер ЯС, Желев ВА, Ермоленко СП, Рыбаков АН. Варианты адаптационных реакций у новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию. *Акушерство и гинекология*. 2005;(4):19–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hrxstsp>.
Elizarova MG, Mikhalev YeV, Filippov GP, Pekker YaS, Zhelev VA, Yermolenko SP, Rybakov AN. Types of adaptive responses in neonatal infants at high risk for intra-uterine infection. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation)*. 2005;(4):19–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hrxstsp>.
- Гриценко ВА, Вялкова АА, Азарова ЕВ, Гриценко ЯВ. Клинико-анамнестическая и микробиологическая характеристика новорожденных с разным характером ранней неонатальной адаптации. *Человек и его здоровье*. 2009;(3):38–46. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/kliniko-anamnesticheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika-novorozhdennoy-s-raznym-harakterom-ranney-neonatalnoy-adaptatsii.pdf>.
Gritsenko VA, Vyalkova AA, Azarova EV, Gritsenko YaV. Clinical anamnesis and microbiological characteristics of newborns with various character of early neonatal adaptation. *Humans and their Health*. 2009;(3):38–46. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/kliniko-anamnesticheskaya-i-mikrobiologicheskaya-harakteristika-novorozhdennoy-s-raznym-harakterom-ranney-neonatalnoy-adaptatsii.pdf>.
- Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol*. 2016;43(3):395–407. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.04.001>.
- Азарова ЕВ, Вялкова АА, Гриценко ВА. Клинико-микробиологические подходы к прогнозированию характера ранней неонатальной адаптации. *Практическая медицина*. 2008;(6):9–10. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-mikrobiologicheskie-podhody-k-prognozirovaniyu-haraktera-ranney-neonatalnoy-adaptatsii>.
Azarova EV, Vyalkova AA, Gritsenko VA. Clinical and microbiological approaches to predicting the nature of early neonatal adaptation. *Practical Medicine*. 2008;(6):9–10. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-mikrobiologicheskie-podhody-k-prognozirovaniyu-haraktera-ranney-neonatalnoy-adaptatsii>.
- Naeni RM, Yoo JH, Hunter JV. Spectrum of choroid plexus lesions in children. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;192(1):32–40. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1128>.
- Riebel T, Nasir R, Weber K. Choroid plexus cysts: a normal finding on ultrasound. *Pediatr Radiol*. 1992;22(6):410–412. <https://doi.org/10.1007/BF02013498>.
- Norton KI, Rai B, Desai H, Brown D, Cohen M. Prevalence of choroid plexus cysts in term and near-term infants with congenital heart disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(3):W326–W329. <https://doi.org/10.2214/AJR.10.5054>.
- Peleg D, Yankowitz J. Choroid plexus cysts and aneuploidy. *J Med Genet*. 1998;35(7):554–557. <https://doi.org/10.1136/jmg.35.7.554>.
- Fernandez Alvarez JR, Amess PN, Gandhi RS, Rabe H. Diagnostic value of subependymal pseudocysts and choroid plexus cysts on neonatal cere-

- bral ultrasound: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(6):F443–F446. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.155028>.
14. Быкова ЮК, Филиппова ЕА, Ватолин КВ, Ушакова ЛВ, Амирханова ДЮ. Структурные изменения головного мозга при гипоксически-ишемическом поражении центральной нервной системы у новорожденных разного гестационного возраста. Сопоставление эхографической картины с данными морфологических исследований. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2016;(3):28–38. Режим доступа: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/225.html
Bykova YuK, Filippova EA, Vatinin KV, Ushakova LV, Amirkhanova DYU. Structural brain changes in case of hypoxic and ischemic central nervous system disorders in neonates of different gestational ages. Comparison of ultrasound images with morphological examination data. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2016;(3):28–38. (In Russ.) Available at: https://www.neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/225.html
 15. Пальчик АБ, Шабалов НП. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. 4-е изд., доп. и испр. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 288 с. Режим доступа: <https://static-sl.insales.ru/files/1/6611/11246035/original/palchikgip.pdf>.
 16. Симченко АВ. Особенности течения неонатального периода у доношенных новорожденных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией. *Медицинские новости*. 2018;(5):37–40. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-neonatalnogo-perioda-u-donoshennyh-novorozhdennyh-detey-s-gipoksicheskii-shemicheskoy-entsefalopatiey>
Simchenko AV. Peculiar properties of the neonatal period of the newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Meditinskije Novosti*. 2018;(5):37–40. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-techeniya-neonatalnogo-perioda-u-donoshennyh-novorozhdennyh-detey-s-gipoksicheskii-shemicheskoy-entsefalopatiey>.
 17. Ратнер АЮ. *Неврология новорожденных: Острый период и поздние осложнения*. 2-е изд. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2005. 368 с. Режим доступа: https://matufadoman.ucoz.ru/_ld/0/9_neuro.pdf.
 18. Барашнев ЮИ. *Перинатальная неврология*. М.: Триада-X; 2001. 638 с. Режим доступа: <https://realib.org/reader?file=661485&pg=9>.
 19. Пальчик АБ. *Лекции по неврологии развития*. 5-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ; 2021. 472 с. Режим доступа: https://static-sl.insales.ru/files/1/7766/15933014/original/lekicii_po_nevrolo_razv_sod_i_prim_str.pdf.
 20. Chitkara U, Cogswell C, Norton K, Wilkins IA, Mehalek K, Berkowitz RL. Choroid plexus cysts in the fetus: a benign anatomic variant or pathologic entity? Report of 41 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol*. 1988;72(2):185–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3292976/>.
 21. Yhosu E, Mahajan JK, Singh UB. Choroid plexus cysts-antenatal course and postnatal outcome in a tertiary hospital in North India. *Childs Nerv Syst*. 2018;34(12):2449–2453. <https://doi.org/10.1007/s00381-018-3913-8>.
 22. Pal BR, Preston PR, Morgan MEI, Rushton DI, Durbin GM. Frontal horn thin walled cysts in preterm neonates are benign. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001;85(3):F187–F193. <https://doi.org/10.1136/fn.85.3.F187>.
 23. Азарова ЕВ, Космович ТВ, Димова СГ, Вялкова АА. Современные аспекты ранней неонатальной адаптации (обзор литературы). *Оренбургский медицинский вестник*. 2015;(3):59–67. Режим доступа: <https://elibrary.ru/twexsd>
Azarova EV, Kossovich TV, Dimova SG, Vyalkova AA. Modern aspects of early neonatal adaptation (literature review). *Orenburg Medical Bulletin*. 2015;(3):59–67. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/twexsd>.
 24. Азарова ЕВ, Бирюкова ТВ, Гриценко ВА, Вялкова АА. Клинико-анамнестическая характеристика новорожденных с различным течением ранней неонатальной адаптации. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2007;(2):94–97.
Azarova EV, Biryukova TV, Gritsenko VA, Vyalkova AA. Clinical and anamnestic characteristics of newborns with different course of early neonatal adaptation. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2007;(2):94–97. (In Russ.)
 25. Britton JR. The transition to extrauterine life and disorders of transition. *Clin Perinatol*. 1998;25(2):271–294. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9646993/>.
 26. Умарова МА, Арзобеков АГ, Арзобекова УА. Этиологические и клинико-метаболические аспекты ранней неонатальной адаптации. *Экономика и социум*. 2022;(2-2):975–980. Режим доступа: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdd_58a630a7e677463cb8d48c19ac731eb4.pdf
Umarova MA, Arzibekov AG, Arzibekova UA. Etiological and clinical-metabolic aspects of early neonatal adaptation. *Economics and Society*. 2022;(2-2):975–980. (In Russ.) Available at: https://www.iupr.ru/_files/ugd/b06fdd_58a630a7e677463cb8d48c19ac731eb4.pdf
 27. DiPietro JA, Cristofalo EA, Voegtline KM, Crino J. Isolated prenatal choroid plexus cysts do not affect child development. *Prenat Diagn*. 2011;31(8):745–749. <https://doi.org/10.1002/pd.2757>.
 28. Вялкова АА, Бирюкова ТВ, Бухарин ОВ, Гриценко ВА, Воропаева ИН, Космович ТВ. Перинатальная инфекционно-воспалительная патология у новорожденных Оренбурга: региональные особенности эпидемиологии, нозологии и микробиологии. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2005;(3):80–83. Режим доступа: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1774>
Vyalkova AA, Biryukova TV, Buharin OV, Gritsenko VA, Voropaeva IN, Kosmovich TV. Perinatal inflammatory diseases in newborns of Orenburg: regional epidemiology, nosology and microbiology features. *Pacific Medical Journal*. 2005;(3):80–83. (In Russ.) Available at: <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/1774>.
 29. Сугак АБ, Гребнева ОВ, Никитина ИВ, Филиппова ЕА, Караваева АЛ, Тимофеева ЛА и др. Первичное скрининговое ультразвуковое исследование новорожденных от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(2):7–14. Режим доступа: https://neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/523.html
Sugak AB, Grebneva OV, Nikitina IV, Filippova EA, Karavaeva AL, Timofeeva LA et al. Ultrasound screening of newborns from mothers with COVID-19 during pregnancy. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2021;9(2):7–14. (In Russ.) Available at: https://neonatology-nmo.ru/ru/articles_neonat/523.html
 30. Каладзе НН, Лагунова НВ, Рыбалко ОН, Вальдхайм ТА. Особенности структурных изменений у детей, родившихся от матерей, перенесших COVID-19 во время беременности в Республике Крым. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2023;(2):64–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-strukturnykh-izmeneniy-u-detey-rodivshih-sya-ot-materey-perenesshih-COVID-19-vo-vremya-beremennosti-v-respublike-krym>
Kaladze NN, Lagunova NV, Rybalko ON, Waldheim TA. The features of structural changes in children born to mothers with COVID-19 during pregnancy in the Crimea Republic. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2023;(2):64–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-strukturnykh-izmeneniy-u-detey-rodivshih-sya-ot-materey-perenesshih-COVID-19-vo-vremya-beremennosti-v-respublike-krym>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Горшков

Написание текста – Д.В. Горшков, Д.В. Новосельцев, М.А. Торхова

Сбор и обработка материала – М.А. Торхова, Н.А. Петрова

Редактирование – Д.В. Горшков, Д.В. Новосельцев, Н.А. Петрова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Петрова

Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitriy V. Gorshkov

Text development – Dmitriy V. Gorshkov, Dmitriy V. Novoseltsev, Maria A. Torkhova

Collection and processing of material – Maria A. Torkhova, Natalia A. Petrova

Editing – Dmitriy V. Gorshkov, Dmitriy V. Novoseltsev, Natalia A. Petrova

Approval of the final version of the article – Natalia A. Petrova

Информация об авторах:

Горшков Дмитрий Викторович, ассистент кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных, врач – анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, врач ультразвуковой диагностики, Родильный дом №1 (специализированный); 199178, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 49/51; dmitrijgors21@yandex.ru

Новосельцев Дмитрий Владимирович, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, Родильный дом №1 (специализированный); 199178, Россия, Санкт-Петербург, Большой проспект Васильевского острова, д. 49/51; medicus.amicus@list.ru

Петрова Наталья Александровна, к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных, доцент кафедры детских болезней с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; natalja5@yandex.ru

Торхова Мария Андреевна, врач-неонатолог, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; masha-zyuzeva@yandex.ru

Information about the authors

Dmitriy V. Gorshkov, Assistant of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Head of the Department of Neonatal Intensive Care, Anesthesiologist, Intensive Care Physician, Neonatologist, Sonologist, Maternity Hospital No. 1; 49/51, Bolshoy Ave. Vasilevskogo Ostrova, St Petersburg, 199178, Russia; dmitrijgors21@yandex.ru

Dmitriy V. Novoseltsev, Anesthesiologist, Intensive Care Physician of the Department of Neonatal Intensive Care, Maternity Hospital No. 1; 49/51, Bolshoy Ave. Vasilevskogo Ostrova, St Petersburg, 199178, Russia; medicus.amicus@list.ru

Natalia A. Petrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of Physiology and Pathology of Newborns, Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; natalja5@yandex.ru

Maria A. Torkhova, Neonatologist, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; masha-zyuzeva@yandex.ru

Возможность успешного грудного вскармливания при необходимости докорма из бутылочки

И.И. Рюмина^{1✉}, i_rumina@oparina4.ru, А.М. Боброва¹, М.В. Кухарцева¹, В.В. Зубков^{1,2}, С.Е. Павлова³, И.М. Чаргейшвили⁴, М.Ю. Сайкова⁴

¹ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

⁴ Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, д. 40а

Резюме

Введение. В статье обсуждается проблема кормления новорожденных детей из бутылочки – способ кормления младенцев грудным молоком или смесью, который использовался на протяжении многих лет и играет важную роль при вскармливании, и этот факт нельзя игнорировать.

Цель. Оценить возможность сохранения грудного вскармливания при необходимости временного вскармливания ребенка с использованием бутылочки.

Материалы и методы. Несравнительное наблюдательное проспективное исследование проведено у 30 доношенных и поздних недоношенных новорожденных, а также у недоношенных детей, достигших 38–40 нед. постконцептуального возраста.

Результаты и обсуждение. Перед выпиской все 29 матерей (100%) оценили внешний вид, удобство при кормлении, удобство мытья и стерилизации сосок и бутылочек на 5 баллов, все отметили общее впечатление как положительное, оценка проводилась по результатам анкетных данных. Также оценивали активность сосания из бутылочки – удовлетворительно; после перевода на грудное вскармливание активность сосания груди – удовлетворительно. Снижен риск аэрофагии, по анкетным данным в 95% симптомов не наблюдалось. Использование Pigeon SoftTouch Peristaltic PLUS при становлении лактации у матерей, при смешанном вскармливании, при временном отлучении от груди по состоянию здоровья матери или по другим причинам, а также при переходе от зондового питания к кормлению из груди позволяет сохранить возможность грудного вскармливания.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности использования Pigeon SoftTouch Peristaltic PLUS, снижается риск аэрофагии и появления дискомфорта у новорожденных при временном отлучении от груди по состоянию здоровья матери или по другим причинам. Решающим фактором сохранения успешного грудного вскармливания является правильное консультирование и обучение матерей, при котором особое внимание уделяется поведению ребенка и практикуется так называемое «отзывчивое кормление».

Ключевые слова: новорожденный, грудное вскармливание, лактация, соска, бутылочка

Для цитирования: Рюмина ИИ, Боброва АМ, Кухарцева МВ, Зубков ВВ, Павлова СЕ, Чаргейшвили ИМ, Сайкова МЮ. Возможность успешного грудного вскармливания при необходимости докорма из бутылочки. *Медицинский совет*. 2025;19(1):17–23. <https://doi.org/10.21518/ms2025-061>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibility of successful breastfeeding if supplementary bottle feeding is required

Irina I. Ryumina^{1✉}, i_rumina@oparina4.ru, Anna M. Bobrova¹, Marina V. Kukhartseva¹, Victor V. Zubkov^{1,2}, Svetlana E. Pavlova³, Inna M. Chargeyshvili⁴, Mariya Yu. Saykova⁴

¹ Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

⁴ Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker; 40, lit. A, Dekabristov St., St Petersburg, 190121, Russia

Abstract

Introduction. The article discusses the problem of bottle feeding – a method of feeding infants with breast milk or formula, which has been used for many years and plays an important role in feeding a newborn, and this fact cannot be ignored.

Aim. To evaluate the possibility of maintaining breastfeeding when temporary feeding of the child is necessary using the bottle.

Materials and methods. A non-comparative observational prospective study was conducted in 30 full-term and late preterm infants, as well as in premature infants who reached 38–40 weeks of postconceptual age.

Results and discussion. Prior to discharge, all 29 mothers (100%) awarded 5 scores for the appearance, ease of feeding, ease of washing and sterilizing feeding nipples and bottles. Everybody reported the overall impression as positive. The assessment was based on the questionnaire results. Also, we evaluated the following parameters: general assessment of infant's bottle sucking activity – satisfactory; infant's breast sucking activity after transition to breastfeeding – satisfactory. The risk of aerophagia has been reduced, no symptoms were observed in 95% of cases, according to questionnaire results. The use of Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS allows to the possibility of breastfeeding during mother's transition to lactation, mixed feeding, temporary weaning because of mother's health condition or for other reasons, and during transition from tube feeding to breastfeeding.

Conclusions. The results demonstrate the safety and efficacy of Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS, the use of which reduces the risk of aerophagia and discomfort in newborns during temporary weaning due to the mother's health or other reasons. The most important factor in maintaining successful breastfeeding is that mothers receive quality counselling and appropriate training with a special emphasis on the child's behaviour and the practice of so-called "responsive feeding".

Keywords: newborn, breastfeeding, lactation, nipple, bottle

For citation: Ryumina II, Bobrova AM, Kukhartseva MV, Zubkov VV, Pavlova SE, Chargeyshvili IM, Saykova MYu. Possibility of successful breastfeeding if supplementary bottle feeding is required. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):17–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-061>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время приоритет грудного вскармливания является неоспоримым как для здорового доношенного, так и для больного ребенка. Повышение уровня грудного вскармливания, внедрение современных организационных технологий по поощрению, поддержке и охране грудного вскармливания, наряду с лечебными мероприятиями, являются важными задачами неонатолога. Руководства и рекомендации по грудному вскармливанию обсуждают многие аспекты успешной лактации и грудного вскармливания, начиная с того, как мать держит и прикладывает ребенка к груди, какие факторы влияют на выработку молока, кормление ребенка в соответствии с его потребностями и заканчивая социальными аспектами и политикой государства в отношении здоровья матери и ребенка¹. Однако распространенность исключительно грудного вскармливания среди детей в возрасте 0–6 мес. за период 2015–2020 гг. во всем мире составила всего 44% [1–3]. Это обусловлено не только социальными, экономическими и образовательными причинами. В некоторых случаях, таких как тяжелое состояние матери после родов, наличие противопоказаний к прикладыванию к груди, болезненность сосков или трещины, разобщенность матери и ребенка, трудности с сосанием или кормление близнецов, а также выход матери на работу или учебу, кормление ребенка сцеженным грудным молоком или искусственной смесью становится необходимым. Значение грудного вскармливания для здоровья ребенка и матери не вызывает сомнений, тем не менее кормление из бутылочки играет важную роль при вскармливании новорожденного, и этот факт нельзя игнорировать. Кормление из бутылочки – это способ кормления младенцев грудным молоком или смесью, который использовался на протяжении многих лет [4].

Во всем мире 59% младенцев к 5 мес. вскармливаются либо грудным молоком, либо смесью с использованием бутылочек, а по данным Австралийского института здравоохранения и социального обеспечения, в Австралии, известной своим большим вкладом в исследование лактации и поддержкой грудного вскармливания, этот показатель достигает 85%. К сожалению, сведения об этом показателе в Российской Федерации отсутствуют^{2,3}.

До сих пор существует мнение, что отказ ребенка от груди после кормления из бутылочки с соской связан с так называемой «путаницей сосков», что обусловлено противоречивыми заявлениями, одно из которых было сделано Американской академией педиатрии в 2005 г. В нем говорилось, что младенцам следует давать пустышку для профилактики синдрома внезапной детской смерти. Согласно другому заявлению, сделанному Всемирной организацией здравоохранения в 2009 г., грудным младенцам ни в коем случае нельзя давать искусственные соски [5]. Несмотря на ограниченные и противоречивые доказательства, мнение о «путанице сосков» широко распространено среди практикующих врачей. Основная трудность в изучении «путаницы сосков» заключается в установлении причинно-следственной связи, а именно в определении того, являются ли соски с бутылочками и пустышки причиной отказа младенцев от груди или это связано с другими причинами, зависящими от многих различий между процессом грудного вскармливания и кормления из бутылочки.

Наш собственный опыт, а также многочисленные исследования о важности нутритивного сосания в становлении процесса грудного вскармливания у недоношенных детей позволяют считать, что если рассматривать процесс вскармливания из бутылочки с соской как сложный

¹ Guideline: Protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services. Geneva: World Health Organization; 2017. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550086>.

² Implementation guidance: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services: the revised Baby-friendly Hospital Initiative. Frequently asked questions. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001459>.

³ 2010 Australian national infant feeding survey: Indicator results. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2011. Available at: <https://www.aihw.gov.au/reports/mothers-babies/2010-australian-national-infant-feeding-survey/data>.

процесс и учитывать все факторы, влияющие на него, то можно сохранить грудное вскармливание после кормления из бутылочки [6–8].

Даже при позднем прикладывании ребенка к груди по медицинским показаниям (на 2–3-й нед. после рождения) возможно сохранение длительного эффективного грудного вскармливания при условии выполнения матерью всех необходимых в данной ситуации рекомендаций по сохранению и поддержанию лактации.

Цель исследования – оценить возможность сохранения грудного вскармливания при необходимости временного вскармливания ребенка с использованием бутылочки Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, в ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (кафедра неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО) и в СПб ГБУЗ ДГБ №17 Святителя Николая Чудотворца.

Дизайн исследования: несравнительное наблюдательное проспективное исследование.

Продолжительность исследования: с 15 марта 2024 г. по 30 июня 2024 г. Длительность применения бутылочки с соской Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS для кормления ребенка составила от 7 до 32 дней, в среднем 19 дней. Исследование проведено у 30 детей: 23 доношенных, родившихся на 37–40-й нед. гестации (масса тела при рождении 3345 ± 120 г), 5 «поздних» недоношенных новорожденных, родившихся на 35–36-й нед. гестации (масса тела при рождении 2345 ± 110 г), 2 недоношенных ребенка, родившихся на 32-й и 33-й нед. гестации (масса тела при рождении 1650 г и 1768 г) и достигших 35–36 нед. постконцептуального возраста.

Из 23 доношенных детей 5 вскармливались грудным молоком, 18 детей были на искусственном и/или смешанном вскармливании, из 7 недоношенных детей 4 ребенка были на смешанном вскармливании, 3 получали только сцеженное грудное молоко, из них 2 недоношенных ребенка получали обогащенное грудное молоко.

Основной причиной докорма искусственной смесью из бутылочки было состояние здоровья матери: тяжелое состояние вследствие соматического заболевания или осложнение после оперативного вмешательства (вращение плаценты, преэклампсия), необходимость временного приема медикаментов, не рекомендованных при кормлении грудью, ОРВИ, тяжелое состояние ребенка, чаще всего развитие дыхательных нарушений после рождения, маленькие дети в семье, требующие ухода. Два недоношенных ребенка в течение неонатального периода получали частичное парентеральное питание в течение 5 и 3 сут., в дальнейшем кормились грудным молоком и специализированной смесью с высоким содержанием

белка, с 14-х сут. жизни начато обогащение грудного молока. По мере снижения потребности в белке объем смеси уменьшался, ребенок прикладывался к груди, однако сохранялась необходимость обогащения молока, которое ребенок высасывал из бутылочки. Если мать находилась в отделении, перед каждым кормлением ребенка прикладывали к груди, в том числе и детей, находившихся на зондовом кормлении.

Критерии включения:

- наличие информированного письменного согласия родителей на проведение исследования;
- желание матери сохранить лактацию и кормить грудью, ее убежденность в пользе грудного молока и комплаентность в отношении рекомендаций, направленных на поддержку грудного вскармливания;
- дети в возрасте с 1-й по 10-ю нед. жизни в отделении патологии новорожденных и недоношенных детей, находящиеся на грудном вскармливании, способные сосать из бутылочки при необходимости временного отлучения от груди, которые в силу различных причин находились на смешанном вскармливании или, помимо кормлений из груди, получали сцеженное грудное молоко из бутылочки с соской Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS.

Критерии исключения:

- дети в тяжелом состоянии, на парентеральном питании;
- дети с хирургической патологией;
- дети с тяжелыми врожденными пороками развития и наследственными заболеваниями обмена веществ.

Из исследования исключен один ребенок на 20-е сут. жизни в связи с ухудшением состояния, у него диагностировали аллергию к белкам коровьего молока, лактазную недостаточность, и он был полностью переведен на искусственное вскармливание смесью на основе полного гидролиза белка (аминокислотная смесь).

Исследуемые виды бутылочек и сосок: размер сосок Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS – SS, размер бутылочек – 160 мл. Размер и тип отверстия соски позволяют подобрать скорость потока молока.

Методы исследования:

- анамнез, в котором особое внимание уделялось причинам докорма из бутылочки;
- клинический осмотр с оценкой характера вскармливания (сцеженное грудное молоко, смешанное), показателей длины, массы тела и окружности головы, а также общего состояния здоровья ребенка;
- оценка функции желудочно-кишечного тракта: аппетит, активность сосания из груди и из бутылочки, срыгивания, аэрофагия, колики, систематичность опорожнения кишечника, характер стула, необходимость назначения медикаментов;
- оценка сохранения грудного вскармливания;
- ведение дневника кормления матерью (ежедневно не менее 5 раз, 5 дней в неделю);
- заполнение матерью анкеты в начале и в конце исследования.

Критерии прерывания исследования:

- отказ родителей от продолжения исследования;
- ухудшение состояния пациента.

В итоге 29 новорожденных различного гестационного возраста, массы тела при рождении составили группу исследования. Каждый день проводилась оценка активности сосания, длительность кормления из бутылочки (дневное кормление в 12:00), увеличение общего объема питания, увеличение объема в течение 5 мин кормления из бутылочки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед выпиской все 29 матерей (100%) оценили внешний вид, удобство при кормлении, удобство мытья и стерилизации сосок и бутылочек на 5 баллов, все отметили общее впечатление как положительное, оценка проводилась по результатам анкетных данных (рисунки).

За период наблюдения отмечались единичные случаи аэрофагии, которые не сопровождались эпизодами срыгивания, признаков дисфункции желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ) в виде постоянных и/или обильных срыгиваний, вздутия живота не было. У одного ребенка, получавшего искусственную смесь, появление симптомов со стороны ЖКТ в дальнейшем было расценено как переносимость белков коровьего молока, и он был исключен из исследования.

Не обнаружено случаев отказа от грудного вскармливания у детей, первоначально получавших молочную смесь, при появлении возможности кормления ребенка из груди.

Предыдущие исследования показывают, что существуют различия в практике грудного вскармливания и кормления из бутылочки, а также в механизме сосания из груди и из бутылочки в движениях языка, челюстей, создания вакуума, а также координации сосания, глотания и дыхания. Большинство исследователей пришли к выводу, что здоровые доношенные дети, находящиеся на искусственном вскармливании, используют такие же движения языка и челюсти, как и дети, находящиеся на

● **Рисунок.** Дневник наблюдения при смешанном вскармливании недоношенного ребенка из бутылочки с соской

● **Figure.** Observation diary that was kept during mixed feeding of a premature baby using a sucking bottle

ФИО мамы ФИО врача				Дата рождения				Диагноз: Врожденная пневмония. ГБН (анемическая форма). Кардиопатия. Дискинезия ЖКТ. Недоношенность 34 нед.								Выписка
Показатель \ День жизни	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
Удаление зонда и начало кормления только из бутылочки																
Общий назначенный объем в кормление (мл)	48	50	50	55	55	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	
Общий объем, высосанный в кормление (мл)	45	50	55	55	55	55	55	55	55	55	55	60	60	60	60	
Объем в течение 5 мин кормления (мл)	10	10	6	8	26	15	20	15	40	35	40	40	45	50	50	
Длительность кормления из бутылочки (мин). Среднее время	25	25	38	35	12	18	13	15	8	10	7	10	8	6	6,5	
Общая оценка активности сосания	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	
Дисфункции ЖКТ:																
Колики	-	-	-	-	-	-	-	+-	-	-	-	+-	-	-	-	
Стул	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Вздутие	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+	-	
Прикладывание к груди	±	±	±	±	±	±	±	±								
Готовность матери вернуться к грудному вскармливанию (без докорма из бутылочки)	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да	да	да	да	да	да	да	
Активность сосания груди	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	уд.	
Аэрофагия:																
нет																
редко	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
часто																
Внешний вид (1–5 баллов)	5															
Удобство при кормлении	5															
Удобство мытья и стерилизации	5															
Общее впечатление:	Положительное Отрицательное															

грудном вскармливании, при получении молока во время кормления [9].

Координация паттернов «сосание – глотание – дыхание» и их различие при грудном вскармливании и кормлении из бутылочки связаны со скоростью потока молока. Было высказано предположение, что модели сосания младенца, находящегося на искусственном вскармливании, зависят от характеристик соски и бутылочки [10]. В настоящее время известно, что характеристики бутылочки и соски влияют на кормление младенца и потребление молока, при этом скорость потока молока зависит от материала соски, ее формы, размера отверстия, ее жесткости и сжимаемости, материала бутылочки, а также жесткости и давления, оказываемого ребенком [10–16]. Изменения скорости потока молока можно достичь путем уменьшения угла переворачивания бутылки и наполнения бутылки меньшим количеством молока, т. к. при этом снижается гидростатическое давление, а вследствие этого и скорость потока молока. Использование вентилируемой бутылочки может снизить нарастание субатмосферного давления, что может обеспечить более постоянный поток без увеличения затрат энергии на сосание [17].

Важно учитывать тот факт, что соски и бутылочки для кормления претерпели изменения в конструкции, появились не только новые материалы, но и проведены многочисленные исследования процесса сосания как при грудном вскармливании, так и при кормлении из бутылочки. Однако не существует обязательного стандарта, которого необходимо придерживаться при маркетинге или маркировке этих продуктов, что, по-видимому, является причиной несоответствия между маркировкой сосок и их фактическими характеристиками, что затрудняет объективную оценку сосания при кормлении из бутылочки [14].

Линия продуктов Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS разработана на основе исследований естественного сосания младенцем груди матери и выявления трех основных этапов сосания груди младенцами: захвата, перистальтических движений, глотания [18–20].

Соска изготовлена из безопасного материала – силикона. Ее уникальная конструкция, мягкость и эластичность, похожие на материнскую грудь, позволяют ребенку воспроизводить естественные движения при сосании груди. Диаметр соски соответствует размеру сосательной ямки на небе младенца. Текстурированная поверхность снижает липкость силикона, позволяет губам и языку легко скользить по поверхности. Широкое основание соски помогает естественному захвату губами. Линия естественного захвата, имеющаяся на соске, позволяет оценивать правильность ее захвата, необходимую для эффективного сосания. Все эти свойства соски сводят риск отказа от груди к минимуму и помогают плавному переходу от груди к бутылочке и обратно.

Вентиляционный клапан выравнивает давление в бутылочке, обеспечивает равномерное поступление молока к ребенку, препятствует поступлению воздуха в желудок. Благодаря этому снижается риск появления у ребенка дискомфорта в животе и кишечных колик.

Размер соски и форма отверстия, а также эластичность и мягкость силикона отличаются в зависимости от возраста ребенка, для которого соска рекомендуется. Бутылочки с сосками Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS рекомендуются для использования в период становления, для возобновления и сохранения грудного вскармливания новорожденным и грудным детям:

- при становлении лактации у матерей;
- при переходе от зондового питания к кормлению из груди у новорожденных;
- для детей, временно отлученных от груди при ухудшении состояния, болезни матери и по другим причинам.

Как при грудном вскармливании, так и при кормлении новорожденного ребенка из бутылочки с соской важно понимать сигналы, которые подает ребенок в процессе кормления. Грудной ребенок контролирует начало и прекращение кормления и учится самостоятельно регулировать потребление. Саморегуляция ежедневных режимов кормления не наблюдалась у младенцев, вскармливаемых из бутылочки, что, по-видимому, связано с тем, что детям обычно дают одинаковый объем молока, независимо от времени суток или перерывов между кормлениями. Очень важно, чтобы мама, кормящая ребенка из бутылочки, контролировала не только количество молока в бутылочке, но также начало и прекращение кормления, что влияет на становление пищевого поведения у ребенка [4, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о безопасности и эффективности использования Pigeon SofTouch Peristaltic PLUS, снижается риск аэрофагии и появления дискомфорта у новорожденных доношенных и поздних недоношенных детей при становлении лактации у матерей, при переходе от зондового питания к кормлению из груди, сохраняется возможность грудного вскармливания при смешанном вскармливании, при временном отлучении от груди по состоянию здоровья матери или по другим причинам. Решающим фактором сохранения успешного грудного вскармливания является правильное консультирование и обучение матерей, при котором особое внимание уделяется поведению ребенка и практикуется так называемое «отзывчивое кормление».

Поступила / Received 11.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025
Принята в печать / Accepted 20.02.2025

Список литературы / References

1. Prentice AM. Breastfeeding in the modern world. *Ann Nutr Metab.* 2022;78(Suppl 2):29–38. <https://doi.org/10.1159/000524354>.
2. Victora CG, Bahl R, Barros AJ, França GV, Horton S, Krasevec J et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7).
3. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *Lancet.* 2016;387(10017):491–504. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01044-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01044-2).
4. Kotowski J, Fowler C, Hourigan C, Orr F. Bottle-feeding an infant feeding modality: an integrative literature review. *Matern Child Nutr.* 2020;16(2):e12939. <https://doi.org/10.1111/mcn.12939>.

5. Zimmerman E, Thompson K. Clarifying nipple confusion. *J Perinatol*. 2015;35(11):895–899. <https://doi.org/10.1038/jp.2015.83>.
6. Боброва АМ, Рюмина ИИ, Кухарцева МВ, Нароган МВ. Значение ненутритивного сосания в становлении энтерального вскармливания недоношенного ребенка. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):53–57. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-53-57>.
7. Боброва АМ, Рюмина ИИ, Кухарцева МВ, Нароган МВ. The value of non-nutritive sucking in the development of enteral feeding of a premature baby. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-53-57>.
8. Кухарцева МВ, Боброва АМ, Рюмина ИИ, Нароган МВ. Оральная стимуляция как часть развивающего ухода в практике неонатолога. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2023;11(2):30–38. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-30-38>.
9. Kukhartseva MV, Bobrova AM, Ryumina II, Narogan MV. Oral stimulation as a part of developmental care in the practice of a neonatologist. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2023;11(2):30–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-2-30-38>.
10. Phillips R, VanNatta D, Chu J, Best A, Ruiz P, Oswalt T et al. Breastfeeding Practice Before Bottle-Feeding An Initiative to Increase the Rate of Breastfeeding for Preterm Infants at the Time of Neonatal Intensive Care Unit Discharge. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2024;36(2):251–260. <https://doi.org/10.1016/j.cnc.2023.12.005>.
11. Geddes DT, Sakalidis VS, Hepworth AR, McClellan HL, Kent JC, Lai CT, Hartmann PE. Tongue movement and intra-oral vacuum of term infants during breastfeeding and feeding from an experimental teat that released milk under vacuum only. *Early Hum Dev*. 2012;88(6):443–449. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2011.10.012>.
12. da Costa SP, van der Schans CP, Boelema SR, van der Meij E, Boerman MA, Bos AF. Sucking patterns in fullterm infants between birth and 10 weeks of age. *Infant Behav Dev*. 2010;33(1):61–67. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2009.11.007>.
13. Ardran GM, Kemp FH, Lind J. A cineradiographic study of bottle feeding. *Br J Radiol*. 1958;31(361):11–22. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-31-361-11>.
14. Goldfield EC, Richardson MJ, Lee KG, Margetts S. Coordination of sucking, swallowing, and breathing and oxygen saturation during early infant breast-feeding and bottle-feeding. *Pediatr Res*. 2006;60(4):450–455. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000238378.24238.9d>.
15. Mathew OP. Nipple units for newborn infants: A functional comparison. *Pediatrics*. 1988;81(5):688–691. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3357729/>.
16. Pados BF, Park J, Dodrill P. Know the flow: Milk flow rates from bottle nipples used in the hospital and after discharge. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(1):32–41. <https://doi.org/10.1097/ANC.0000000000000538>.
17. Pados BF, Park J, Thoyre SM, Estrem H, Nix WB. Milk Flow Rates from bottle nipples used after hospital discharge. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2016;41(4):237–243. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000244>.
18. Weber F, Woolridge MW, Baum JD. An ultrasonographic study of the organization of sucking and swallowing by newborn infants. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28(1):19–24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1986.tb03825.x>.
19. McGrattan KE, Jansen GP, Barrera JM, Beckstrandhttps M. Exploring Alternative Methods to Reduce Milk Flow Rate From Infant Bottle Systems: Bottle Angle, Milk Volume, and Bottle Ventilation. *Am J Speech Lang Pathol*. 2023;32(5):2245–2253. https://doi.org/10.1044/2023_AJSLP-23-00109.
20. Matsubara M, Inoue M. A comparison of the movement of the mandible in infants between breastfeeding and bottle-feeding. *J Nurs Sci Engineer*. 2019;6(2):54–62. https://doi.org/10.24462/jnse.6.2_54.
21. Jiang L, Hassanipour F. Bio-Inspired Breastfeeding Simulator (BIBS): A Tool for Studying the Infant Feeding Mechanism. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020;67(11):3242–3252. <https://doi.org/10.1109/TBME.2020.2980545>.
22. Chanprapaph P, Sutthritpong S, Rojmahomongkol P, Chuchong S, Arthan J, Komoltri C. The impact of teat and bottle design on nipple confusion: a double-blind randomized controlled trial. 2022. PREPRINT (Version 1). <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1494783/v1>.
23. Whitfield KC, Ventura AK. Exploration of responsive feeding during breast-feeding versus bottle feeding of human milk: A within-subject pilot study. *Breastfeed Med*. 2019;14(7):482–486. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0069>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Рюмина, В.В. Зубков

Концепция и дизайн исследования – И.И. Рюмина

Написание текста – И.И. Рюмина

Сбор и обработка материала – А.М. Боброва, М.В. Кухарцева, С.Е. Павлова, И.М. Чаргейшвили, М.Ю. Сайкова

Обзор литературы – И.И. Рюмина, А.М. Боброва, М.В. Кухарцева

Анализ материала – И.И. Рюмина, А.М. Боброва, М.В. Кухарцева

Статистическая обработка – А.М. Боброва, М.В. Кухарцева

Редактирование – И.И. Рюмина, В.В. Зубков

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Рюмина, В.В. Зубков

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Ryumina, Victor V. Zubkov

Study concept and design – Irina I. Ryumina

Text development – Irina I. Ryumina

Collection and processing of material – Anna M. Bobrova, Marina V. Kukhartseva, Svetlana E. Pavlova, Inna M. Chargeyshvili, Mariya Yu. Saykova

Literature review – Irina I. Ryumina, Anna M. Bobrova, Marina V. Kukhartseva

Material analysis – Irina I. Ryumina, Anna M. Bobrova, Marina V. Kukhartseva

Statistical processing – Anna M. Bobrova, Marina V. Kukhartseva

Editing – Irina I. Ryumina, Victor V. Zubkov

Approval of the final version of the article – Irina I. Ryumina, Victor V. Zubkov

Информация об авторах:

Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, профессор кафедры неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>; i_ryumina@oparina4.ru

Боброва Анна Михайловна, врач-неонатолог, младший научный сотрудник отделения новорожденных Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-7693-4470>; a_bobrova@oparina4.ru

Кухарцева Марина Вячеславовна, врач-неонатолог, научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Института неонатологии и педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-4916-9531>; m_kukhartseva@oparina4.ru

Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., профессор, директор Института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; профессор кафедры неонатологии, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>; v_zubkov@oparina4.ru

Павлова Светлана Евгеньевна, ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5423-0950>; svetlanapav.spb@mail.ru

Чаргейшвили Инна Михайловна, врач-неонатолог, заведующая 1-м педиатрическим отделением для новорожденных детей, Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 40а; innulya59@gmail.com

Сайкова Мария Юрьевна, врач-неонатолог 1-го педиатрического отделения для новорожденных детей, Детская городская больница №17 Святителя Николая Чудотворца; 190121, Россия, Санкт-Петербург, ул. Декабристов, 40а; msajkova@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Ryumina, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies, Institute of Neonatology and Pediatrics, Professor of the Department of Neonatology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1831-887X>; i_ryumina@oparina4.ru

Anna M. Bobrova, Neonatologist, Junior Researcher of the Department of Newborns, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7693-4470>; a_bobrova@oparina4.ru

Marina V. Kukhartseva, Neonatologist, Researcher of the Department of Newborns, Institute of Neonatology and Pediatrics, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4916-9531>; m_kukhartseva@oparina4.ru

Victor V. Zubkov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics, Head of the Department of Neonatology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Neonatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8366-5208>; v_zubkov@oparina4.ru

Svetlana E. Pavlova, Assistant of the Department of Neonatology with Courses in Neurology and Obstetrics-Gynecology, Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5423-0950>; svetlanapav.spb@mail.ru

Inna M. Chargeyshvili, Neonatologist, Head of the 1st Pediatric Department for Newborns, Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker; 40a, Dekabristov St., St Petersburg, 190121, Russia; innulya59@gmail.com

Mariya Yu. Saykova, Neonatologist of the 1st Pediatric Department for Newborns, Children's City Hospital No. 17 of St. Nicholas the Wonderworker; 40a, Dekabristov St., St Petersburg, 190121, Russia; msajkova@mail.ru

Эффективность лактогенного фитокомплекса при гипогалактии у кормящих женщин

Т.Л. Пилат¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

М.Р. Щербань², <https://orcid.org/0009-0001-0751-2856>, vrt.krasnodar@mail.ru

И.Н. Захарова³, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

¹ Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31

² Центр репродуктивной и клеточной медицины; 350012, Россия, Краснодар, ул. Академика Лукьяненко, д. 97

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Введение. Главной причиной преждевременного завершения грудного вскармливания, по данным литературы, является гипогалактия. Большое внимание уделяется лечению гипогалактии немедикаментозным и средствами природного происхождения.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения разных форм лактогенного фитокомплекса при гипогалактии у кормящих женщин.

Материалы и методы. В сравнительное исследование были включены 68 родильниц, средний возраст $27,3 \pm 7,6$ года, с анамнезом в отношении гипогалактии. Все женщины были разделены на 3 группы: 1-я – основная ($n = 30$), получавшая Лактогон в таблетках, 2-я – основная ($n = 16$), получавшая Лактогон в форме специализированного продукта диетического профилактического питания – фиточая, и 3-я – группа сравнения ($n = 22$). Наблюдения проводились за время пребывания матери и ребенка в родильном доме и на протяжении последующего месяца в домашних условиях (для БАД и фиточая) и последующих 3 мес. (для БАД). Критериями служили: переносимость; состояние здоровья матери и ребенка; на какие сутки наступал эффект от лечения; количество грудного молока, которое младенец получает в одно кормление и за сутки; активность сосания; динамика весовой кривой; наличие диспептических и аллергических проявлений.

Результаты. Результаты исследования показали, что уже на 2-е сут. приема фитокомплекса Лактогон объем молока увеличился в 1,6–1,7 раза по сравнению с этими же показателями в контрольной группе и продолжал постепенно возрастать, значительно превышая показатели контрольной группы. Так, к 30-м сут. применения Лактогона объем молока у женщин был выше в 1,5–1,6 раза по сравнению с группой контроля. У младенцев матерей основных групп наблюдали хорошую сосательную активность и нормализацию стула. Прием не вызывал явлений непереносимости и аллергических реакций.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования хорошо коррелируются с результатами ранее проведенного исследования, показавшего наивысшие уровни увеличения объема молока у кормящих женщин, по сравнению с другими специализированными продуктами и БАД для увеличения лактации.

Выводы. Исследование показало, что применение у женщин с гипогалактией фитокомплекса Лактогон эффективно и безопасно.

Ключевые слова: гипогалактия, лечение гипогалактии, лактогенные средства, фитокомплекс, специализированный пищевой продукт диетического профилактического питания

Для цитирования: Пилат ТЛ, Щербань МР, Захарова ИН. Эффективность лактогенного фитокомплекса при гипогалактии у кормящих женщин. *Медицинский совет.* 2025;19(1):25–31. <https://doi.org/10.21518/ms2025-091>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of lactogenic phytocomplex in hypogalactia in lactating women

Tatiana L. Pilat¹, <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>, tpilat@leovit.ru

Marina R. Shcherban², <https://orcid.org/0009-0001-0751-2856>, vrt.krasnodar@mail.ru

Irina N. Zakharova³, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, kafedra25@yandex.ru

¹ Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia

² Center for Reproductive and Cellular Medicine; 97, Akademika Lukyanenko St., Krasnodar, 350012, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Introduction. According to the literature, the main reason for premature termination of breastfeeding is hypogalactia. Much attention is paid to the treatment of hypogalactia with non-drug natural remedies.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of using different forms of a lactogenic phytocomplex for hypogalactia in lactating women.

Materials and methods. The comparative study included 68 women in labor, average age 27.3 ± 7.6 years, with a history of hypogalactia. All women were divided into 3 groups: 1st – the main (n = 30), who received Lactogon in tablets, 2nd – the main (n = 16), who received «Lactogon» in the form of a specialized product of dietary preventive nutrition – herbal tea and 3rd – the comparison group (n = 22). Observations were conducted during the mother and child's stay in the maternity hospital and during the following month at home (for dietary supplements and herbal tea) and the following 3 months (for dietary supplements). The criteria were: tolerance; health status of the mother and child; on what day the effect of the treatment occurred; the amount of breast milk that the baby receives in one feeding and per day; sucking activity, weight curve dynamics, the presence of dyspeptic and allergic manifestations.

Results. The results of the study showed that already on the 2nd day of taking the phytocomplex Lactogon the volume of milk increased by 1.6–1.7 times compared to the same indicators in the control group and continued to gradually increase significantly exceeding the indicators of the control group. Thus, by the 30th day of using Lactogon, the volume of milk in women was 1.5–1.6 times higher compared to the control group. Good sucking activity and normalization of stool were observed in the infants of mothers in the main groups. The intake did not cause intolerance or allergic reactions.

Discussion. The results of this study correlate well with the results of a previously conducted study, which showed the highest levels of increase in milk volume in nursing women compared to other specialized products and dietary supplements for increasing lactation.

Conclusions. The study showed that the use of the phytocomplex Lactogon in women with hypogalactia is effective and safe.

Keywords: hypogalactia, treatment of hypogalactia, lactogenic agents, phytocomplex, specialized food product for dietary preventive nutrition

For citation: Pilat TL, Shcherban MR, Zakharova IN. Efficiency of lactogenic phytocomplex in hypogalactia in lactating women. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):25–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-091>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Питание ребенка раннего возраста оказывает влияние на формирование физического и психического здоровья как на ранних этапах развития, так и в последующие годы жизни (концепция пищевого программирования) [1]. Исходя из этой концепции, нарушение питания (дефицит, избыток или дисбаланс нутриентов), особенно на первом году жизни, программирует особенности метаболизма на протяжении последующих лет жизни, и при нарушении баланса питания увеличивается риск развития целого ряда заболеваний (ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, аллергии, остеопатические состояния, нарушения репродуктивной сферы и др.). Это связано с тем, что в первый год жизни очень высоки темпы роста и развития органов и систем, высока скорость обмена веществ, отмечается преобладание анаболических процессов, имеется незавершенность развития пищеварительных желез и внешнесекреторной функции печени, отсутствие или ограниченность запасов нутриентов в депо, незрелость систем метаболизма и регуляции гомеостаза – все это требует постоянного поступления пищевых веществ высокого качества и предъявляет особые требования к составу и количеству питания ребенка. Естественным уникальным биологическим продуктом, содержащим все необходимые пищевые вещества в оптимальных соотношениях, в легкоусвояемой форме и обеспечивающим физиологическое адекватное питание ребенка раннего возраста, является только материнское молоко. Грудное молоко содержит необходимое сочетание питательных веществ: белки, липиды, углеводы, минералы, витамины и другие биологически активные вещества, в т. ч.

иммуноглобулины, факторы роста, микроРНК, иммуномодулирующие и антимикробные молекулы, олигосахариды грудного молока, удовлетворяющие потребности для роста и полноценного развития младенца. Именно поэтому обеспечение ребенка длительным и полноценным грудным вскармливанием (ГВ) на ранних этапах развития (до 1–1,5 лет) является залогом его правильного развития. Дети, находящиеся на грудном вскармливании дольше шести месяцев, демонстрируют лучшие когнитивные способности и более низкий риск развития дефицита внимания/гиперактивности [2].

По данным Минздрава России и расчетам Росстата, численность детей, находившихся на грудном вскармливании в возрасте от 3 до 6 мес., в 2018 г. составила 44,4% (от числа детей, достигших в отчетном году 1 года), в 2023 г. – 43,7%, а численность детей, находящихся на грудном вскармливании от 6 мес. до 1 года, в 2018 г. составила 40,3% (от числа детей, достигших в отчетном году 1 года), в 2023 – 38,2%, что свидетельствует о снижении общей продолжительности грудного вскармливания в России.

Среди множества проблем грудного вскармливания самой частой является жалоба матери на то, что у нее не хватает молока. Гипогалактия – это уменьшение объема или продолжительности лактации [3–5]. Согласно классификации ее разделяют на раннюю и позднюю, первичную и вторичную, истинную и ложную. Первичная гипогалактия наблюдается редко (всего 2,8–8%) и выражается в нехватке молока у матери с первых дней лактационного периода. Часто развивается на фоне нейрогормональных нарушений, нарушений роста и развития молочных желез. Гипогалактия на фоне общего недоразвития молочных желез встречается в 20% случаев. Подобное

состояние может развиваться вследствие кровотечения после родов, тяжелых токсикозов в 3-м триместре беременности, послеродовых инфекций и травматических операций во время родов [6; 7, с. 123–127].

В основном возникает вторичная гипогалактия, и развивается она из-за воздействия каких-либо неблагоприятных факторов, среди которых трещины сосков, маститы, заболевания во время беременности (эпилепсия, туберкулез, ангина, грипп и т. д.). Чаще наблюдается вторичная гипогалактия, при которой с началом лактации у матери наблюдается достаточное количество молока и его качество, но постепенно уровень его выработки снижается или сохраняется на уровне, не удовлетворяющем потребности растущего малыша [8, 9].

Угнетать выработку молока и провоцировать развитие гипогалактии может и прием некоторых лекарственных препаратов (прогестины до беременности, гестагены и андрогены, спорынья и ее алкалоиды, мочегонные средства, камфора и т. д.), применение в родах анестезии и стимуляции. Значительно понижать его уровень может нарушение режима дня беременной (повышенные нагрузки, стресс, недостаток сна).

Известны также периоды уменьшения продукции молока, т. н. лактационные кризы, связанные с гормональными перестройками организма. Они часто совпадают с менструальным циклом у женщины. В некоторых случаях лактационные кризы случаются из-за усталости или стрессовой ситуации. Лактационные кризы чаще всего возникают на 3–6-й нед., 3, 4 и 7-м месяце лактации. Их продолжительность, как правило, составляет 3–4 дня, они имеют полностью обратимый характер и не вредны для здоровья ребенка. У некоторых женщин в процессе лактации такие кризы отмечаются несколько раз. Голодный криз – ситуация, когда ребенок начинает расти очень быстро и ему не хватает того количества молока, которого хватало раньше. Чаще всего это случается на 4-й нед., а также на 3, 7 и 11-м мес. лактации. Как и лактационный криз, это явление обратимое. Правильные действия, направленные на увеличение продукции молока, и отказ от докорма ребенка обычно помогают справиться с ситуацией, и через несколько дней вновь устанавливается динамичное равновесие между потребностью ребенка в молоке и продукцией его молочными железами [9].

Существуют различные методы профилактики и лечения гипогалактии, включающие как фармакологические, так и нефармакологические методы. Следует отметить, что первая группа фармакологических подходов профилактики применяется все реже, учитывая возможность развития побочных реакций не только у кормящей матери, но и у новорожденного [10–16]. Самый безопасный и эффективный способ профилактики и лечения гипогалактии апробирован многолетним опытом успешного применения фитокомплексов, включающих в себя обладающие лактогенной активностью лекарственные растения, в т. ч. душицу, мелиссу, крапиву, мяту, фенхель, куркуму, имбирь и маточное молочко [17]. Маточное молочко представляет собой особую, сбалансированную

питательную смесь, состоящую из большого числа компонентов, выделяемую пчелами. Благодаря своему составу пчелиное маточное молочко обладает уникальными фармакологическими действиями. В составе свежего маточного молочка, наряду с белками (10–50%), углеводами (12–40%) и липидами (2–10%), содержатся практически все витамины, органические вещества и аминокислоты (7–32%), минеральные вещества (до 2%). Кроме того, в своем составе маточное молочко содержит дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) (230–240 мкг/г). Основное действие пчелиного маточного молочка заключается в восстановлении иммунитета человека до оптимального уровня. Благодаря его применению происходит снижение физической усталости и ослабление нервного перенапряжения, восстанавливаются силы, улучшается аппетит, сон, память, повышается трудоспособность. Кроме того, маточное молочко способствует усилению сопротивляемости организма разного рода инфекциям, повышению общего жизненного тонуса, улучшению самочувствия в целом. Пчелиное маточное молочко улучшает процесс выработки молока у женщин, кормящих ребенка грудью, улучшает работу сердца, под его воздействием происходит регулирование обмена веществ, улучшается работа органов пищеварения [18].

При оценке клинической эффективности специализированных продуктов и БАД для улучшения лактации в первые 5 сут. после родов у 265 женщин было выявлено, что наибольший эффект проявился при приеме фитокомплекса БАД Лактогон [19]. В настоящее время в нашей стране фитокомплекс Лактогон, содержащий природные биологические активные и безопасные ингредиенты для повышения лактации, представлен в форме таблеток в качестве биологически активной добавки к пище Лактогон и в форме напитка Фиточай Лактогон – специализированного пищевого продукта диетического профилактического питания, имеющего важное значение для профилактики гипогалактии и улучшения грудного вскармливания новорожденных в целом [20, с. 116–120; 21]. Поэтому **цель** исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности применения разных форм фитокомплекса Лактогон при гипогалактии при более длительном применении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование фитокомплекса Лактогон было проведено в двух клинических центрах: в отделении детского питания НИИ питания РАМН на базе родильного дома №6 им. А.А. Абрикосовой (г. Москва) (применяли таблетки Лактогон в течение 4 мес.) и МБУЗ «Детская городская больница №1», (г. Краснодар) (применяли специализированный пищевой продукт диетического профилактического питания напиток Фиточай Лактогон в течение одного месяца).

Критерии включения:

- кормящие женщины с анамнезом гипогалактия;
- кормящие женщины с анамнезом гипогалактия при кормлении предыдущих детей.

Критерий исключения:

■ индивидуальная непереносимость компонентов продукта.

Критериями эффективности и безопасности БАД Лактогон и специализированного продукта Фиточай Лактогон служили:

- переносимость продукта;
- на какие сутки наступал эффект от лечения;
- количество грудного молока, которое младенец получает в одно кормление и за сутки (измерения проводились до начала обследования, на 2, 3, 5, 10, 20 и 28-е сут.).
- ежедневная оценка состояния здоровья матери и новорожденного, активность сосания, динамика весовой кривой, наличие диспептических и аллергических проявлений;
- месячное увеличение веса детей в возрасте 1 мес., 2 мес., 3 мес., 4 мес. (только для БАД);
- частота встречаемости диспепсических явлений и респираторных заболеваний (% от числа обследованных детей) на протяжении 4 мес. исследования (только для БАД).

В исследовании БАД Лактогон принимали участие 40 родильниц и кормящих матерей, средний возраст $25,4 \pm 7,1$ года; 30 женщин получали БАД Лактогон; 10 женщин составляли контрольную группу.

БАД Лактогон назначался женщинам на 2–3-и сут. после родов при условии, если у них был анамнез в отношении гипогалактии при кормлении предыдущих детей (12 человек (40%)) или при рождении настоящего ребенка возникли проблемы с количеством грудного молока (18 человек (60%)). Среди данных 30 наблюдаемых матерей родоразрешение было кесаревым сечением в 10 случаях и в 2 случаях – родоразрешение с применением щипцов.

БАД Лактогон назначался женщинам в основной группе по 1 таблетке 3 раза в день на фоне рационального питания кормящих матерей в пределах рекомендуемых суточных норм. БАД Лактогон содержит маточное молочко, душицу, крапиву, имбирь, плоды укропа, морковь, йодид калия, витамин С. Наблюдения проводились за время пребывания матери и ребенка в родильном доме и на протяжении 4 последующих месяцев в домашних условиях путем ведения анкеты и трех последующих контактов с врачом-исследователем через каждые 10 сут.: на 11–12-е сут., 21–22-е сут. и на 29–30-е сут. после начала приема БАД Лактогон, в 1, 2, 3 и 4-й мес. жизни ребенка.

В состав напитка Фиточай Лактогон входил идентичный фитокомплекс, содержащий маточное молочко, душицу, крапиву, имбирь, фенхель, морковь, йод из ламинарии, витамин С. Всего в исследовании принимало участие 28 женщин, средний возраст – $27,3 \pm 7,6$ года. В основной группе обследованных ($n = 16$) гипогалактия легкой степени отмечена у 7 родильниц (43,75%) и средней степени – у 9 женщин (56,25%). В группе сравнения ($n = 12$) легкая степень гипогалактии наблюдалась у 5 матерей (41,67%) и средняя степень тяжести – у 7 женщин (58,33%).

Специализированный пищевой продукт диетического профилактического питания напиток Фиточай Лактогон назначался перорально, ежедневно, 2 раза в день – утром и вечером женщинам основной группы сразу после родов, если у них был анамнез в отношении гипогалактии при кормлении предыдущих детей или при рождении настоящего ребенка возникли проблемы с количеством грудного молока. Напиток готовился следующим образом: один пакетик (1,5 г) заливался 200 мл кипятка и настаивался 4–5 мин.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 6.0 фирмы Stat Soft@Ink (США). При статистической обработке материала использовали непараметрические критерии. Величину статистической значимости определяли как $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У женщин, получавших фитокомплекс Лактогон в таблетках, объем молока значительно увеличивался на 2-е и 3-и сут. приема, соответственно, в 1,5 и 2,1 раза по сравнению с исходными показателями в этой группе. Объемы молока на 2-е и 3-и сут. приема БАД Лактогон были также выше в 1,7 и 1,5 раза соответствующих показателей в контрольной группе. У младенцев наблюдали хорошую сосательную активность. Прием Лактогона не вызывал явлений непереносимости и аллергических реакций, купировал диспепсические проявления (табл. 1).

Динамика месячного увеличения веса детей в течение 4 мес. на фоне приема их матерей БАД Лактогон, а также частота встречаемости диспепсических явлений и респираторных заболеваний в этот период указана в табл. 2.

Дети матерей, получавших Лактогон, были более активны, эмоциональны. У детей данной группы наблюдали нормализацию функциональной деятельности пищеварительного тракта, что приводило к купированию диспепсических проявлений и нормализации стула, а также к повышению сопротивляемости организма респираторным заболеваниям, они имели более высокие показатели месячного увеличения веса: к 1-му месяцу жизни на 192 г, к 2-му – на 180 г, к 3-му и 4-му – на 160 г больше, чем дети матерей контрольной группы (табл. 2).

Результаты исследований специализированного пищевого продукта Фиточай Лактогон показали, что уже на 2-е и 3-и сут. после приема напитка объем лактации возрос в 1,3 и 1,8 раза (табл. 3).

Исходно группы были статистически сопоставимы по суточному объему молока. Начиная со 2-х сут. приема объем грудного молока постепенно возрастал (табл. 3) и значительно превышал показатели у женщин из группы сравнения.

Анализ ряда клинико-физиологических параметров показал, что увеличение объема грудного молока при приеме специализированного пищевого продукта диетического профилактического питания напитка Фиточай Лактогон способствовало увеличению потребления молока новорожденными до 35–50 мл за одно кормление.

● **Таблица 1.** Показатели результатов клинико-физиологических наблюдений за эффективностью фитокомплекса Лактогон в форме таблеток с целью стимуляции лактации у рожениц с гипогалактией

● **Table 1.** Endpoints of clinical and physiological observations over the efficacy of Lactogon phytocomplex, tablets, used to stimulate lactation in birth mothers with hypogalactia

Показатели	Женщины, получавшие Лактогон	Женщины, не получавшие Лактогон
Замена молозива молоком в достаточном объеме (в днях)	2,4 ± 0,8	4,6 ± 2,1
Количество грудного молока, которое получал младенец (г) в одно кормление	42,8 ± 7,2	21,6 ± 3,4
Объем молока (мл): • до начала исследования • 2-е сут. • 3-и сут. • 5-е сут. • 10-е сут. • 20–22-е сут. • 28–30-е сут.	146,4 ± 15,8 223,2 ± 23,9 308,7 ± 28,1 409,3 ± 30,9 530,6 ± 44,3 556,9 ± 38,2 560,7 ± 34,2	149,8 ± 22,4 127,6 ± 18,3 199,3 ± 29,1 208,2 ± 32,6 218,8 ± 32,7 350,4 ± 36,9 348,9 ± 42,1
Восстановление физиологической потери веса на 5–6-й день после рождения (% детей)	97,5	43,3
Диспепсические проявления (% детей)	отсутствуют	3,3
Аллергические проявления (% детей)	отсутствуют	6,7
Сохранение грудного вскармливания в течение первого месяца (% детей)	100	66,7
Средняя прибавка в весе за первый месяц жизни (г)	948,2 ± 24,6	756,4 ± 38,5

Исследование также показало отсутствие аллергических реакций, диспепсических проявлений и уменьшение метеоризма у детей.

Переносимость БАД и напитка Лактогон кормящими матерями, по данным анкетирования, была хорошей, их прием способствовал снижению физической усталости, восстановлению сил, ослаблению нервного перенапряжения, улучшению работы органов пищеварения и самочувствия в целом, а также улучшению качества грудного молока – при сцеживании женщины основных групп отмечали желтоватый оттенок и жирность грудного молока, тогда как в контрольной группе женщины отмечали преимущественно оттенок молока как прозрачно-синий и недостаток жирности. Их применение не сопровождалось какими-либо нежелательными побочными реакциями (было отмечено отсутствие аллергических реакций, диспепсических явлений).

● **Таблица 2.** Результаты клинико-физиологических наблюдений за группой матерей и эффективности фитокомплекса Лактогон в таблетках с целью стимуляции лактации у женщин с гипогалактией

● **Table 2.** Results of clinical and physiological observations over a group of mothers and the efficacy of Lactogon phytocomplex, tablets, used to stimulate lactation in women with hypogalactia

Показатели	Женщины, получавшие Лактогон	Женщины, не получавшие Лактогон
Месячное увеличение веса детей в возрасте: • 1 мес. • 2 мес. • 3 мес. • 4 мес.	948,2 ± 24,6 720 ± 26,4 580 ± 12,6 540 ± 22,2	756,4 ± 38,5 540 ± 20,0 420 ± 26,5 380 ± 24,2
Частота встречаемости диспепсических явлений (% от числа обследованных детей)	26,7	91,6
Частота встречаемости респираторных заболеваний (% от числа обследованных детей)	16,7	66,7

● **Таблица 3.** Показатели суточного объема молока у обследованных матерей с гипогалактией

● **Table 3.** Amounts of daily milk output in the examined mothers with hypogalactia

Объем молока (мл)	Женщины основной группы (M ± m)	Женщины группы сравнения (M ± m)
До начала обследования	165,8 ± 17,2	143,5 ± 19,3
2-е сут.	210,5 ± 26,4	135,1 ± 18,2
3-и сут.	295,3 ± 36,3	208,4 ± 21,2
5-е сут.	415,6 ± 33,2	210,5 ± 28,4
10-е сут.	486,5 ± 42,0	230,2 ± 22,1
20–22-е сут.	540,5 ± 33,4	343,5 ± 26,2
28–30-е сут.	538,1 ± 31,8	365,3 ± 31,4

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании установлено, что фитокомплексы с маточным молочком обладают выраженной лактогенной активностью с первых дней применения после родов и сопровождаются высоким качеством молока и хорошим набором веса новорожденного в ранний период (от 1 до 4 мес.). Полученные данные подтверждают точку зрения Н.П. Йойриш (1976) о целесообразности использования маточного молочка кормящими женщинами с целью улучшения лактации [17]. Сравнительный анализ продуктов для улучшения лактации Лактогон, Млечный путь, Энфамама, проведенный М.В. Гмошинской с соавт. в 2004 г., показал, что Лактогон имеет более высокую эффективность

для улучшения лактации на раннем этапе грудного вскармливания и повышает объем лактации в 1,8 раза, тогда как продукт Млечный путь – в 1,7 раза, продукт Энфамама – в 1,3 раза. Процент количества новорожденных, восстановивших массу тела к моменту выписки, был выше при приеме продукта Лактогон и составлял 45%, на фоне приема продукта Млечный путь – 35% и Энфамама – 33% [19]. Эти данные хорошо коррелируются с полученными при проведении настоящего исследования результатами по увеличению лактации фитокомплексом Лактогон как в таблетках, так и в форме напитка Фиточай Лактогон в 1,8–2,1 раза. Результаты, полученные в настоящем исследовании, продемонстрировали, что Лактогон показывает высокую эффективность при гипогалактии не только на раннем этапе вскармливания, как в приведенном исследовании, но и в длительной перспективе.

Выводы

Проведенное исследование по эффективности и безопасности фитокомплекса Лактогон в форме таблеток – биологически активной добавки к пище и специализированного пищевого продукта диетического профилактического питания напитка Фиточай Лактогон – показали практически аналогичную эффективность для решения проблемы грудного вскармливания.

Фитокомплекс Лактогон эффективно стимулирует лактацию и улучшает качество грудного молока, вызывает повышение лактации уже на 2-е сут. его приема в 1,6–1,7 раза по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе. Длительный прием (в течение 28–30 дней) БАД Лактогон приводит к стабилизации лактации и значительному снижению гипогалактии. Отслеживание динамики месячного увеличения веса детей (как косвенного показателя, свидетельствующего о становлении лактации) в течение 4 мес. показало достоверное увеличение массы тела детей матерей, принимающих Лактогон. Это дает уверенность женщинам в том, что они могут выкормить ребенка в период до введения прикорма и продлить период грудного вскармливания. Прием фитокомплекса Лактогон безопасен, хорошо переносится и не сопровождается нежелательными побочными клиническими проявлениями у кормящих женщин и детей, способствует уменьшению метеоризма у детей. Прием БАД Лактогон женщинами способствует снижению физической усталости, восстановлению сил, ослаблению нервного перенапряжения, улучшению работы органов пищеварения и самочувствия в целом.



Поступила / Received 18.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 09.02.2025

Принята в печать / Accepted 10.02.2025

Список литературы / References

- Захарова ИН, Лыкина ЕВ. Последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):40–46. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/995>. Zakharova IN, Lykina EV. Consequences of improper infant feeding. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):40–46. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/995>.
- Ладодо ОБ, Жданова СИ, Зубков ВВ, Козинцова ВМ, Дегтярев ДН, Рюмина ИИ и др. Грудное вскармливание в России: проблемы и перспективы. *Общественное здоровье*. 2023;3(1):18–32. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>. Ladodo OB, Zhdanova SI, Zubkov VV, Kodentsova VM, Degtyarev DN, Ryumina II et al. Breastfeeding in Russia: problems and prospects. *Public Health*. 2023;3(1):18–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2023-3-1-18-32>.
- Huang Y, Lee J, Huang C, Gau ML. Factors related to maternal perception of milk supply while in the hospital. *J Nurs Res*. 2009;17(3):179–188. <https://doi.org/10.1097/JNR.0b013e3181b25558>.
- Lewis JA. Maternal perceptions of insufficient milk supply in breastfeeding. *Am J Matern Child Nurs*. 2009;34:264. <https://doi.org/10.1097/01.NMC.0000357926.38421.f6>.
- McCann MF, Bender DE. Perceived insufficient milk as a barrier to optimal infant feeding: Examples from Bolivia. *J Biosoc Sci*. 2006;38(3):341–364. <https://doi.org/10.1017/S0021932005007170>.
- Кешишян ЕС, Мархулия ХМ, Балашова ЕД. Гипогалактия у кормящих женщин и методы ее коррекции. *Практика педиатра*. 2013;(3-4):23–26. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/01130323.pdf>. Keshishyan ES, Markhulia HM, Balashova ED. Hypogalactia in lactating women and methods of its correction. *Paediatrician Practice*. 2013;(3-4):23–26. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/01130323.pdf>.
- Царегородцев АД, Таболин ВА (ред.). *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*. Неонатология. М.: Медпрактика-М; 2004. Т. 4. 261 с.
- Зубков ВВ. Профилактика и коррекция гипогалактии у кормящих женщин. *Медицинский совет*. 2016;(12):138–140. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140>. Zubkov VV. Hypogalactia prevention and correction in lactating women. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(12):138–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-12-138-140>.
- Фатеева ЕМ, Царегородская ЖВ. *Грудное вскармливание и психологическое единство «мать – дитя»*. М.; 2000. 183 с.
- Тишевский ИА, Туранина СВ. Психопрофилактика лактационных кризов на этапе сопровождения беременности в женских консультациях. *Вестник Южно-Уральского государственного университета*. 2005;(4):154–157. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihoprofilaktika-laktatsionnyh-krizov-na-etape-soprovozhdeniya-beremennosti-v-zhenskih-konsultatsiyah/viewer>. Tishevsky IA, Turanina SV. Psychoprophylaxis of lactation crises at the stage of pregnancy support in antenatal clinics. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2005;(4):154–157. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/psihoprofilaktika-laktatsionnyh-krizov-na-etape-soprovozhdeniya-beremennosti-v-zhenskih-konsultatsiyah/viewer>.
- Жданова СИ. Профилактика и лечение гипогалактии. Роль лактогонных средств. *Медицинский совет*. 2018;(2): 26–31. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-26-31>. Zhdanova SI. Prevention and treatment of hypogalactia. The role of lactogenic agents. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-26-31>.
- The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee ABM clinical protocol № 9 (first revision January 2011). *Breastfeed Med*. 2011;6(1):41–49. <https://doi.org/10.1089/bfm.2011.9998>.
- Javan R, Javadi B, Feyzabadi Z. Breastfeeding: A Review of Its Physiology and Galactagogue in View of Traditional Persian Medicine. *Breastfeed Med*. 2017;12(7):401–409. <https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0038>.
- Alachkar A, Jaddouh A, Elsheikh MS, Bilal AR, Vincieri FF. Traditional medicine in Syria. *Nat Prod Commun*. 2011;6(1):79–84. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366051>.
- Bazzano AN, Cenac L, Brandt AJ, Barnett J, Thibeau S, Theall KP. Maternal experiences with sources of information on galactagogues. *Int J Womens Health*. 2017;9:105–113. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S128517>.
- Winterfeld U, Meyer Y, Panchaud A, Elnarsson A. Management of deficient lactation in Switzerland and Canada: a survey of midwives' current practices. *Breastfeed Med*. 2012;7:317–318. <https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0092>.
- Иойриш НП. *Продукты пчеловодства и их использование*. М.: Россельхозиздат; 1976. 175 с.
- Hale TW, Hartmann PE. *Hale & Hartmann's Text book of Human Lactation*. Hale Pub; 2007. 661 p.

19. Гмошинская МВ, Фатеева ЕМ, Шилина НМ, Алешина ИА, Конь ИЯ. Использование специализированных продуктов в питании беременных и кормящих женщин. *Вопросы детской диетологии*. 2004;2(1):20–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/iacmtd>. Gmshinskaya MV, Fateyeva EM, Shilina NM, Aleshina IA, Kon IYa. Use of specialized products in nutrition of pregnant and feeding women. *Pediatric Nutrition*. 2004;2(1):20–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/iacmtd>.
20. Фатеева ЕМ, Пилат ТЛ. Использование фитонутриента «Лактогон» при гипогалактии у кормящих матерей. В: Радзинский ВЕ, Орлова ВЕ (ред.). *Современные технологии фитонутрициологии в акушерстве, гинекологии и педиатрии: материалы международной научно-практической конференции. Москва, 29–30 мая 2003 г.* М.: Издательство Российского университета дружбы народов; 2003. 357 с.
21. Пилат ТЛ, Иванов АА. *Биологически активные добавки к пище (теория, производство, применение)*. М.: Авваллон; 2002. 710 с.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Пилат Татьяна Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; tpilat@leovit.ru

Щербань Марина Романовна, врач – гинеколог-репродуктолог, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий, Центр репродуктивной и клеточной медицины; 350012, Россия, Краснодар, ул. Академика Лукьяненко, д. 97; vrt.krasnodar@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии с курсом поликлинической педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kafedra25@yandex.ru

Information about the authors:

Tatiana L. Pilat, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Izmerov Research Institute of Occupational Health; 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; tpilat@leovit.ru

Marina R. Shcherban, Gynecologist-Reproductologist, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Center for Reproductive and Cellular Medicine; 97, Akademika Lukyanenko St., Krasnodar, 350012, Russia; vrt.krasnodar@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, Head of the Department of Pediatrics with the course of Polyclinic Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 1, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

История создания искусственных смесей для вскармливания младенцев

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.В. Бережная¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Н.Г. Сугян^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Я.В. Оробинская^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

В.В. Пупыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Химкинская клиническая больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11

³ Химкинская клиническая больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Новорожденные и младенцы в первые месяцы жизни нуждаются в полноценном питании, которое обеспечивает их рост и развитие. В тех случаях, когда грудное вскармливание невозможно по медицинским или социальным причинам, молочные смеси становятся основным источником кормления детей. Современные молочные смеси для детей разрабатываются с учетом последних научных данных о потребностях растущего организма и включают в себя различные функциональные компоненты, способствующие здоровью и хорошему развитию. Однако интересны всегда исторические данные о создании и эволюции искусственных молочных смесей. Представлены данные о том, как различные народы подходили к вопросам вскармливания детей с использованием альтернатив грудному молоку, включая применение козьего и коровьего молока, а также растительных смесей. Особое внимание уделяется научным открытиям в области питания и медицины, повлиявшим на создание безопасных питательных смесей. В настоящее время, благодаря быстрому развитию в области технологий, современные смеси могут обеспечить младенцев на искусственном вскармливании олигосахаридами, идентичными тем, которые содержатся в материнском молоке, полиненасыщенными жирными кислотами (омега-3 и омега-6) – докозагексаеновой (Docosahexaenoic Acid – DHA) и арахидоновой (Arachidonic Acid – ARA) и другими полезными компонентами. Обращают на себя внимание новые детские молочные смеси для искусственного и/или смешанного вскармливания с рождения, состав которых соответствует всем требованиям производства детского питания и обогащен комбинацией фукозилированных олигосахаридов 2' (2'FL) и галактоолигосахаридами, благодаря им можно оценить потенциальную многообещающую перспективу в детском питании.

Ключевые слова: дети, грудное вскармливание, грудное молоко, сосуды для кормления, бутылочки, соски, искусственное, детское питание, молочная смесь, олигосахариды грудного молока, иммунитет

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Оробинская ЯВ, Пупыкина ВВ. История создания искусственных смесей для вскармливания младенцев. *Медицинский совет.* 2025;19(1):32–39. <https://doi.org/10.21518/ms2025-082>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

History of the creation of infant milk formula

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya¹, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>, narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya^{1,3}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

Viktoria V. Pupykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Khimki Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

³ Khimki Clinical Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Adequate nutrition during the first months of life is essential for newborns and infants to ensure their growth and development. If women are unable to breastfeed for medical or social reasons, milk formulas become the primary source of nutrition for infants. Modern infant milk formulas are developed with due account for the latest discoveries in science regarding the growing body needs and include various functional components that contribute to a baby's healthy growth and development. However, the histories of creation and evolution of milk formulas are always interesting. The article describes how different nations approached the issues of feeding babies using alternatives to the breast milk, including goat's and cow's milk, as well as plant-

based formulas. Special attention is paid to the research discoveries in the field of nutrition and medicine that inspired the creation of safe nutritional formulas. Currently, rapid technological advancements can provide modern formula-fed infants with oligosaccharides with structures identical to human milk oligosaccharides, polyunsaturated fatty acids (omega-3 and omega-6) such as docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) and other useful components. New infant formulas for artificial and/or mixed feeding from birth stand out particularly. Their composition meets all the requirements for the production of infant formula and is enriched with a combination of 2'-fucosylated oligosaccharides (2'-FL) and galacto-oligosaccharides (GOS), which can give a long-range outlook for the use of infant formulas.

Key words: children, breastfeeding, breast milk, feeding vessels, bottles, nipples, artificial, baby food, milk formula, breast milk oligosaccharides, immunity

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugian NG, Orobinskaya YaV, Pupykina VV. History of the creation of infant milk formula. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-082>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Грудное вскармливание (ГВ) – это лучшее питание для здоровья младенца, которое оказывает долгосрочное влияние на здоровье человека на протяжении всей его жизни. Это первая прививка ребенка от смерти, болезней и бедности, а также самая долгосрочная инвестиция в его физическое, когнитивное и социальное развитие [1].

Согласно греческой мифологии, богиня Гера проснулась и увидела, что у ее груди лежит младенец Геркулес, сын Зевса. Она оттолкнула ребенка, и брызги грудного молока (ГМ) разлетелись по небу, образовав Млечный Путь. Исходя из этой легенды, наша галактика обязана своим названием именно традиции кормления грудью [2]. Еще перуанские ремесленники Моче (1–800 гг. н. э.) изображали женщин, кормящих грудью своих детей, в керамических сосудах (рис. 1), а в 2000 г. до н. э. дети считались благословением, а ГВ – религиозным обязательством¹.

История и культура ГВ прослеживают изменение социальных, медицинских и правовых взглядов, т. е. оно может осуществляться матерью ребенка, суррогатной матерью (кормилицей) и другими сторонними методами (бутылочки, ложки и др.) [3].

В большинстве обществ женщины сами выкармливали своих детей, если только этому не препятствовала болезнь или смерть. Помимо этого, ГВ не всегда было возможным из-за отсутствия лактации у матери. О недостаточности лактации упоминается еще в самой ранней медицинской энциклопедии «Папирус Эберса», которая была привезена из Египта (1550 г. до н. э.). Он содержит небольшой раздел по педиатрии, в котором есть рецепт от гипогалактии: «Чтобы в женской груди было достаточно молока для кормления ребенка: разогрейте кости рыбы-меч в масле и разотрите им спину женщины. Или: пусть женщина сядет, скрестив ноги, и съест ароматный хлеб из заквашенного зерна, растирая при этом части тела маком» [3]. В Греции около 950 г. до н. э. женщины с более высоким социальным статусом часто нанимали кормилиц. В Библии также упоминается несколько примеров кормилиц, и, пожалуй, самым известным из них является женщина, которую

дочь фараона наняла, чтобы она кормила Моисея, которого нашла в тростниках [4]. В эпоху Возрождения (примерно с 1400 по 1600 г.) аристократки редко кормили грудью, потому что это мешало им носить модную одежду, мешало общественной деятельности и снижало их фертильность в то время, когда от них ожидали рождения наследника мужского пола [5]. В высших сословиях дореволюционной России кормление грудью также не было распространено, считалось хорошим тоном отдавать ребенка кормилице, и «грудная горячка» из-за перетягивания груди вскоре после родов унесла немало жизней дам из высшего света².

² <https://cgon.rosпотребнадзор.ru/istoriya/istoriya-sanitarnogo-prosveshcheniya/materinstvo-i-detstvo/iz-istorii-grudnogo-vskarmlivaniya-v-rossii>.

● **Рисунок 1.** Древняя вавилонская табличка с изображением сидящей женщины, кормящей грудью младенца, из Южной Месопотамии, Ирак

● **Figure 1.** Old-Babylonian plaque showing a sitting woman breastfeeding her infant, from Southern Mesopotamia, Iraq



Источник: Wikimedia Commons. Available at: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Old-Babylonian_plaque_of_a_sitting_woman_breastfeeding_her_infant_from_Southern_Mesopotamia_Iraq.jpg (accessed: 27.12.2024).

¹ История и культура грудного вскармливания. Альфапедия. Режим доступа: https://alphapedia.ru/w/History_and_culture_of_breastfeeding.

Работа кормилицей была очень популярная и высокоплачиваемая вплоть до начала XX в., но, несмотря на то что кормление грудью с помощью таких женщин было хорошей альтернативой, не все сословия могли себе это позволить, поэтому данные свидетельствуют о том, что искусственное кормление (ИВ) также использовалось в древние времена³.

КОРМЛЕНИЕ ИЗ БУТЫЛОЧКИ

Во время раскопок в Европе в могилах новорожденных младенцев были обнаружены и зарегистрированы глиняные сосуды для кормления, датируемые 2000 г. до н. э. (рис. 2). Они были в форме свиней, лягушек или лошадей с одним отверстием, в которое можно было наливать питье, и другим отверстием, которое позволяло ребенку высасывать из них содержимое (рис. 3). При проведении хроматографии и масспектрографии оказалось, что керамические соски, относящиеся к железному веку, содержали в себе молоко животных.

Найденные сосуды могли использоваться как для докорма при ГВ, так и для отлучения детей от груди [6]. На самом деле, кормление младенцев, лишенных ГМ, посредством бутылочек уносило много младенческих жизней. Так, например, перфорированный коровий рог – рожок становился причиной смерти 7 из 10 младенцев на Руси⁴. Лев Толстой в 1891 г. упоминал в дневнике о крестьянском ребенке, которому слишком глубоко сунули в рот рожок, и он задохнулся (рис. 4) [7].

В Европе же были распространены различные оловянные сосуды, которые делали из дорогих металлов, чаще серебра, и преподносили младенцу на крестины [8]. В 1770 г. в рамках движения за то, чтобы сделать ИВ более безопасным и ослабить сильную зависимость от кормилицы, появился новый дизайн детских поильников. Доктор Хью Смит придумал Bubby Pot. Это был маленький «пузырек», похожий на небольшой кофейник, но с отверстиями в закрытом носике; поверх него неплотно привязывался кусок ткани или замши, который служил соской. Младенец мог играть с ними и сосать молоко [3].

В те времена большее значение имело санитарно-гигиеническое состояние этих приспособлений для

кормления. О бутылочках и проблемах с их чистотой писали еще в римскую эпоху, Средние века и эпоху Возрождения. Открытый сосуд, который не содержали в должной чистоте, становился рассадником болезнетворных бактерий. Он привлекал множество насекомых, и порой в них даже заводились черви [9]. Чарльз М. Уиншип из Роксбери, штат Массачусетс, запатентовал первую в США бутылочку для кормления в 1841 г. Они были наиболее популярны в Викторианскую эпоху в Великобритании, потому что матери того времени считали, что бутылочка, которая может помочь их маленькому ребенку самостоятельно питаться, – это повод для гордости. Поэтому им присваивали такие названия, как «Мамино счастье», «Принцесса», «Маленький херувим» или «Александрия», придавая вид качественных и безопасных товаров. Они были сделаны из стекла или даже из керамики, с резиновой трубкой, идущей от соски ко дну бутылки, – идеальное устройство для размножения бактерий (рис. 5). Мало того, что их было очень трудно чистить, так еще и самой распространенной рекомендацией было не мыть соску в течение 2–3 нед.⁵ Поэтому со временем эти бутылочки стали широко известны под таким названием, как «Бутылочка-убийца». Врачи того времени справедливо осуждали это устройство, но матери все равно продолжали его использовать, и, несмотря на все рекомендации, бутылки подобного типа использовались вплоть до 1920-х гг.⁶

«Спасителем» для большого числа детей, не находившихся на ГВ, стала гигиеническая детская бутылочка под названием «банан». Доподлинно не известно, но большинство источников указывают на то, что эти бутылочки впервые появились в конце 1800-х гг., когда в 1894 г. компания Allen & Hanbury's совершила значительный прорыв, разработав двустороннюю бутылочку с соской и клапаном (рис. 6). Ее было легко чистить, и, следовательно, это стало большим стимулом для гигиены детских вещей в целом. Популярность этой модели сохранялась в течение следующих 50 лет и пережила многие другие модели. Также к концу XIX в. была внедрена технология пастеризации молока, а резиновым соскам удалось достичь устойчивости к высоким температурам, необходимым для стерилизации. В результате к началу XX в. сформировалась знакомая нам система бутылочек и сосок для кормления

³ <https://femmie.ru/detej-bogachej-kormili-a-svoih-brosali-kak-zhili-kormilitsy-ran-she-i-pochemu-ne-nuzhny-sejchas-619942>.

⁴ <https://cyrillitsa.ru/history/142928-rozhok-dlya-kormleniya-kak-on-ubil-millio.html>.

⁵ <https://www.babybottle-museum.co.uk/murder-bottles>.

⁶ <https://neobychno.com/19777/istorii-sozdaniya-i-evolyucii-veshej-dlya-malenkix-detej>.

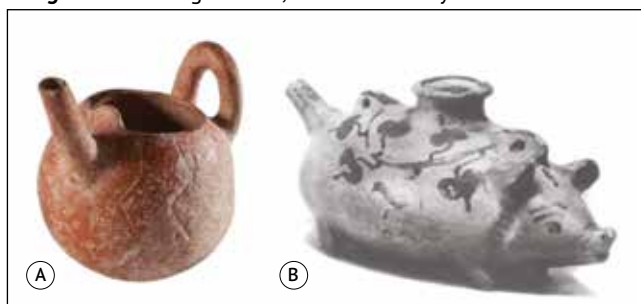
● **Рисунок 2.** Поильники позднего бронзового и раннего железного веков (1200–600 гг. до н. э.)

● **Figure 2.** Late Bronze Age to Early Iron Age drinking cups (1200–600 BC)



Источник: Atlas Obscura. Available at: <https://www.atlasobscura.com/articles/did-ancient-babies-use-bottles> (accessed: 27.12.2024).

- **Рисунок 3.** Глиняные сосуды для кормления
- **Figure 3.** Feeding vessels, made from clay



А – детский поильник 400 гг. до н. э.; В – греческий терракотовый сосуд 450 гг. до н. э.
Источник: LIVEJOURNAL. Available at: <https://tsibirinka.livejournal.com/2332346.html> (accessed: 20.12.2024).

- **Рисунок 4.** Картина Никифора Крылова «Русская крестьянка кормит ребенка из рожка», 1830 г.
- **Figure 4.** Russian Peasant Woman Feeding Her Baby from a Cow Horn by Nikifor Stepanovich Krylov, 1830



Источник: Wikimedia Commons. Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peasant_woman_with_child_by_N.S.Krylov_\(before_1830s,_Russian_museum\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Peasant_woman_with_child_by_N.S.Krylov_(before_1830s,_Russian_museum).jpg)

- **Рисунок 5.** Бутылочки в форме банджо, популярные в конце 1800-х гг., стали такими известными потому, что их использовала принцесса Уэльская
- **Figure 5.** Banjo-shaped feeders of the late 1800s were made popular because the Princess of Wales used them



Источник: Dzen. Available at: <https://dzen.ru/a/Y8VEd0MPdQfmBvLv> (accessed: 20.12.2024).

младенцев [10]. Тогда же и началось глубокое изучение состава и свойств ГМ, а благодаря доступности животного молока и изменениям отношения общества к кормлению детей ИВ стало популярным выбором. В результате медицинские работники стали делать акцент на детском питании из альтернативного источника молока.

ПОИСКИ ЗАМЕНИТЕЛЯ ГРУДНОГО МОЛОКА

Использование животного молока для кормления младенцев отмечено еще в 2000 г. до н. э. [11]. Самым популярным было, конечно, молоко животных – как это повелось со времен легенды о Ромуле и Реме, которые были вскормлены молоком волчицы⁷. В разных странах люди использовали молоко тех животных, которые были им доступны. Египтяне и нубийцы предпочитали верблюжье молоко, а в Перу и Боливии – молоко от лам. В лечебных целях даже использовали собачье молоко, например для лечения рахита у детей. Каждая культура имела свои традиции и предпочтения в выборе источников вскармливания, основываясь на доступности и предполагаемых полезных свойствах. В Древней Греции, на родине Александра Македонского, кормление детей козьим молоком считалось таким же естественным и необходимым, как и кормление грудью. Согласно легенде, жизнь маленькому Зевсу спасла именно коза Амалфея: чтобы вскормить малыша, она родила двух козлят и появившимся молоком поила бога грома и молнии, благодаря чему он и обрел свою невероятную силу [12].

Греки, известные на весь мир своей культурой и медицинскими знаниями, высоко ценили лечебные свойства козьего молока и регулярно включали его в рацион будущих воинов. Они верили, что именно это молоко придает силу и мужество легендарным героям. Греки также были уверены, что человек, потребляющий козье молоко, находится под защитой его чудодейственных сил и что о его здоровье можно не волноваться⁸. Гиппократ был уверен, что важнейшим условием лечения является правильный выбор продуктов, и прекрасно разбирался в их свойствах и действии на организм. Среди огромного разнообразия продуктов питания наиболее ценным он считал козье молоко. Он не только рекомендовал козье молоко своим

⁷ https://medaboutme.ru/articles/yaichnyy_belok_i_sok_iz_myasa_chem_ranshe_zamenyali_grudnoe_moloko.

⁸ <https://www.nlm.nih.gov/hmd/topics/greek-medicine/index.html>.

- **Рисунок 6.** Бутылочка для детского питания в форме банана (ок. 1950-х гг.)

- **Figure 6.** Banana-shaped baby bottle (c. 1950s)



Источник: Wikipedia. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Baby_bottle (accessed: 20.12.2024).

пациентам, но и пил его сам. До наших дней дошло высказывание, которое любил повторять Гиппократ: «Если вы хотите жить долго и чувствовать себя хорошо, заведите козу и пейте ее целебное молоко» [13]. В Древней Руси козье молоко было вторым по распространенности видом вскармливания. Это объясняется простотой содержания коз: они менее требовательны к условиям, чем крупный рогатый скот, и отличаются высокой плодовитостью. Благодаря этим качествам козы были широко распространены в крестьянских хозяйствах, уступая место лишь коровам [14]. Коровье молоко было распространено как самое легкодоступное. Хотя уже в XIX в. ученые определили, что младенцам оно не очень-то подходит: вызывает расстройство кишечника, вымывает кальций, провоцируя рахит. Но другого такого же распространенного продукта не было, так что для адаптации молоко предлагали разводить водой и сдабривать сахаром [15]. Другой проблемой оставался тот факт, что сохранить молоко свежим было непросто, поэтому его пытались заменять молочными продуктами или смесями из нескольких ингредиентов в попытке продлить срок хранения [16]. Например, сгущенное коровье или кобылье молоко, жир, тростниковый сахар, порой глицерин смешивали и разводили водой и давали ребенку. В качестве замены молозива добавляли в молоко обработанный кусочек телячьего желудка, кипятили, отделяли сгусток белка и подслащивали полученную сыворотку. Детям постарше предлагалось добавлять в него молоко, сырой желток и подсаливать. Другим неприемлемым для детского питания продуктом был мясной бульон (прозрачный, красный сок, выжатый из говядины), смешанный с животным молоком. Естественно, такие смеси переносились детьми очень плохо, поэтому в поисках альтернативы была предложена смесь «Либховский суп». Он состоял из пшеничной муки, ячменного солода и двууглекислого калия, которые варились в молоке [17].

В XVIII в. начали появляться первые химические анализы женского и животного молока. В 1760 г. Жан-Шарль Де-Эссарц опубликовал свой «Трактат о физическом воспитании детей», в котором обсуждал и сравнивал состав ГМ с молоком копытных животных. Основываясь на химических характеристиках, он признал ГМ лучшим источником питания младенцев. Позднее многие ученые пытались создать адаптированную молочную смесь, опираясь именно на состав женского молока [17], потому что с индустриализацией матери вышли на работу, и уже в 7-м издании книги Гамильтона в 1813 г. отмечалось: «Каша и хлебный суп теперь почти повсеместно используются для первого питания младенцев в качестве заменителя материнского молока». Основатель мюнхенской больницы Август Хаунер жаловался в 1853 г.: «Единственное полезное питание [грудное вскармливание] становится все реже и реже, особенно в крупных городах, где богатые от безделья, занятые от бремени работы и неженатые от необходимости возобновить службу, все не в состоянии сами ухаживать за своим потомством» [18]. Основательница журнала *The Lancet* в 1858 г., ссылаясь на статистику в Манчестере, писала о том, что «большинство матерей в оперативных рядах не в состоянии удовлетворительно выполнять

обязанности матерей, а смертность среди маленьких детей в течение одного года составила 55,4%» [19]. И уже в 1865 г. химик Юстус фон Либих разработал, запатентовал и выпустил на рынок детское питание, сначала в жидкой форме, а затем и в порошкообразной – для лучшей сохранности. Смесь Либиха, состоящая из коровьего молока, пшеничной и солодовой муки, а также бикарбоната калия, считалась идеальным детским питанием [19]. А позднее к 1883 г. были разработаны и запатентованы 27 брендов детских смесей для ИВ. Эти коммерческие продукты выпускались в порошкообразной форме и состояли из углеводов, таких как сахар, крахмал и декстрин, которые должны были добавляться в молоко. Их с каждым разом совершенствовали, но все же не удавалось достичь идеального соотношения компонентов, таких как белок, витамины и минералы. Использование искусственных смесей было связано со многими детскими смертями в летнее время из-за порчи молока, которое оставалось в бутылочках. Однако эта связь не была понята до тех пор, пока общественность не приняла микробную теорию. В период с 1890 по 1910 г. упор делался на чистоту и улучшение качества поставок молока. Они включали в себя обеспечение лучшего ухода за молочным скотом и создание «молочных кухонь» для выдачи безопасного молока населению.

В начале XX в. американские компании начали активно продвигать на российском рынке свою «молочную муку», но советский эндокринолог М. Брейтман в своей книге о вскармливании детей подверг критике этот продукт. Он описывал его как порошок желтого цвета, состоящий преимущественно из крахмала, бедного питательными веществами. Он также категорично отзывался о производителях, которые посредством рекламы вводят в заблуждение население. Автор также отмечал опасность использования такого продукта для грудных детей [20]. Позже было определено оптимальное соотношение белков, жиров и углеводов в смесях, а также начали учитывать энергетическую плотность и содержание белка. Однако до середины XX в. состав заменителей грудного молока значительно изменялся. Энергетическая ценность смесей варьировала от 80 ккал на 100 мл, а содержание белка колебалось от 3,3 до 4,0 г на 100 ккал (в некоторых формулах достигало 6,7 г на 100 ккал).

В середине XX в. в Советском Союзе началась активная реклама искусственных детских смесей. Врачи уверяли женщин, что ГМ не полностью удовлетворяет нужды ребенка в питательных веществах, и рекомендовали «докорм» – добавление к ГМ в виде соков, пюре или специальных смесей в ограниченных количествах. В 40–50-е гг. XX в. советский педиатр А.Ф. Тур разработал стандартизированные рекомендации по кормлению детей до года⁹. Однако качество доступных в то время искусственных смесей оставляло желать лучшего. Это способствовало росту популярности домашних рецептов, основанных на коровьем молоке, воде, сливках и сахаре или меде, к 1907 г. В США с 1910 г. концентрированное молоко стало пользоваться спросом из-за своей доступной цены. Кроме того,

⁹ <https://www.parents.ru/article/zanimatel'naya-istoriya-uxod-za-mladencem-vchera>.

производители вкладывали средства в исследования, которые подтверждали эффективность искусственного вскармливания, приравнивая концентрированное молоко по питательным свойствам к грудному¹⁰. Позже в пастеризованное и гомогенизированное коровье молоко начали добавлять витамин D, а в качестве источника витамина С использовали апельсиновый сок. В 1929 г. М. Джонсон представил первую соевую смесь Sobe, разработанную для детей с непереносимостью лактозы. В 1942 г. компания создала Nutramigen, первую в мире смесь, основанную на гидролизе молочного белка.

В 1946 г. А. Холмс в своей работе *Goat's Milk as a Source of Bone-building Material for Infant Feeding* одним из первых продемонстрировал положительное воздействие козьего молока, богатого кальцием, на развитие и структуру костей у новорожденных.

В 1958 г. Г. Сперанский разработал рекомендации по искусственному вскармливанию детей в СССР. До 4 мес. детям рекомендовали цельное молоко + 5% сахара. С 5 мес. – манная каша + 5% сахара или кисель. С 6 мес. – цельное молоко + 5% сахара, овощное пюре или кисель. В 1960-х гг. в СССР появились первые молочные кухни. В период с 1967 по 1970 г. в Институте питания АМН СССР под руководством доктора наук Г.С. Коробкиной были разработаны первые отечественные заменители грудного молока, которые начали широко использоваться для питания детей [21].

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ В XXI ВЕКЕ

Современные молочные формулы для детского питания представляют собой результат многолетних исследований и прогресса в области науки. Правильный выбор искусственной смеси для детей, лишенных ГМ, помогает избежать многих проблем со здоровьем в будущем. Благодаря стремительному развитию технологий производители детского питания внедряют новые подходы, направленные на улучшение качества и функциональности продуктов. На примере истории развития основных компонентов можно проследить ключевые этапы становления качественного детского питания. Например, ранние оценки уровня белка в ГМ были выше, чем известно сейчас, таким образом, в смесях содержалось большое количество белка (3,3–4,0 г/100 ккал), но уже в 1960-х гг. стали учитывать нагрузку на почки, а в дальнейшем и более высокие риски развития метаболических расстройств, что привело к поступательному снижению количества белка до его содержания в современных формулах. В 1962 г., исходя из того, что в ГМ преобладают сывороточные белки, а в коровьем – казеины, были разработаны смеси с соотношением сывороточных и казеиновых белков, аналогичным ГМ (60:40). И уже к 2000 г. было доказано, что оптимальное соотношение этих компонентов обеспечивает легкость усвоения и необходимые аминокислоты для роста. При таком соотношении в желудке менее интенсивна коагуляция казеинов, в результате чего белки и захваченные капли жировой эмульсии в творожных

частицах более доступны для пищеварительных ферментов [22]. Современные исследования подчеркивают важность процесса желудочной коагуляции в переваривании белков и липидов в продуктах для детского питания [23]. Жировой компонент смесей, особенно полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3 и омега-6), играет ключевую роль в развитии мозга и нервной системы, поэтому молочные смеси часто обогащаются докозагексаеновой (DHA) и арахидоновой (ARA) жирными кислотами, найденными в ГМ. Доказано, что поступление DHA в количестве 0,35% от суммы жирных кислот в первые 4 мес. жизни достоверно связано с более высокими показателями когнитивного и моторного развития в возрасте 18 мес. [24]. История же создания углеводного компонента насчитывает несколько десятилетий. В XIX в. с развитием химической науки начались попытки синтеза углеводов в лабораторных условиях. Это дало возможность исследовать новые компоненты, которые можно было использовать в пищевых смесях, и уже позднее такие составляющие, как инулин, олигосахариды и др., стали успешно добавляться в продукты для детского питания, улучшая их функциональные свойства [25]. Лактоза является основным углеводом ГМ и составляет порядка 80%, остальное приходится на олигосахариды. Это незаменимый компонент для роста и развития младенца. Они способствуют росту здоровой микробиоты, улучшают защиту организма путем модуляции иммунитета, укрепления барьерной функции кишечника и влияют на когнитивное развитие [26]. Поэтому, учитывая их важную роль в формировании детского организма, в 80-х гг. прошлого века были созданы пребиотики (галактоолигосахариды – ГОС), которые были способны селективно стимулировать рост *Bifidobacterium* и влиять на иммунные функции, выступая аналогами олигосахаридов ГМ. В настоящее время благодаря быстрому развитию в области технологий современные смеси могут обеспечить младенцев на ИВ олигосахаридами, идентичными тем, которые содержатся в материнском молоке¹¹ [27]. Доказано, что добавление наиболее распространенного фукозилированного олигосахарида 2'-фукозиллактоза (2'FL) в детские смеси безопасно и хорошо переносится. Он абсорбируется и выводится с такой же эффективностью, как и 2'FL в грудном молоке. Младенцы, вскармливаемые смесью с 2'FL, имеют такие же иммунные преимущества, как и дети на ГВ, а также показывают сниженный риск развития аллергии во взрослом возрасте [28]. Улучшенная комбинация 2'FL и ГОС приводит к более сложным сдвигам микробиоты и более эффективному подавлению потенциальных патогенов. Она стимулирует рост двух подвидов *B. longum* – *longum* и *infantis*, что указывает на ее потенциальное преимущество, поскольку оба подвида являются ключевыми членами здоровой микробиоты младенцев, находящихся на ГВ. Эффект от сочетанного применения ГОС и 2'FL может быть ближе к эффекту ГМ по сравнению только с одним из этих компонентов.

¹¹ Institute of Medicine (US) Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula. Infant Formula: Evaluating the Safety of New Ingredients. Washington (DC): National Academies Press (US); 2004. <https://doi.org/10.17226/10935>.

¹⁰ <https://nextp.ru/vse-ob-iskusstvennom-vskarmliivanii-iv-chastota-sterilizacii-butylochki.html>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, стоит отметить, что при рассмотрении новых ингредиентов современные производители анализируют каждый этап производственного процесса, включая сырье (доступность, источник и чистоту), методы обработки, упаковку, условия хранения и срок годности, способы приготовления в домашних условиях и возможность неправильного использования. Эти соображения актуальны и сегодня, когда производители пытаются изменить состав детских смесей, чтобы они имитировали состав или свойства ГМ и удовлетворяли потребности в питательных веществах конкретных групп детей.

На примере новых детских молочных смесей INFANY (Coop Isigny Saintemere, Франция, по заказу АО «Прогресс») для ИВ и/или смешанного вскармливания с рождения, состав которых соответствует всем требованиям производства детского питания и обогащен комбинацией 2'FL и ГОС, можно оценить потенциальную многообещающую перспективу в детском питании. Поскольку незаменимые биологические функции ГМ приносят младенцам многочисленные преимущества, то в отсутствие ГВ правильно подобранное детское питание позволяет обеспечить хорошую перспективу для развития здоровья в будущем.



Поступила / Received 10.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2025

Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Hansen K. Breastfeeding: a smart investment in people and in economies. *Lancet*. 2016;387(10017):416. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00012-X).
- Парандовский Я. *Мифология. Верования и легенды греков и римлян*. М.: Детская литература; 1971. С. 140–272.
- Wickes IG. A history of infant feeding. I. Primitive peoples; ancient works; Renaissance writers. *Arch Dis Child*. 1953;28(138):151–158. <https://doi.org/10.1136/adsc.28.138.151>.
- Osborn ML. The rent breasts: a brief history of wet-nursing. *Midwife Health Visit Community Nurse*. 1979;15(8):302–306. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=The+rent+breasts%3A+A+brief+history+of+wet->
- Stevens EE, Patrick TE, Pickler R. A history of infant feeding. *J Perinat Educ*. 2009;18(2):32–39. <https://doi.org/10.1624/105812409X426314>.
- Castilho SD, Rocha MA. Pacifier habit: history and multidisciplinary view. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(6):480–489. <https://doi.org/10.2223/JPED.1951>.
- Белова ОВ (ред.). *Контакты и конфликты в славянской и еврейской культурной традиции*. М.; 2017. 384 с.
- Weinberg F. Infant feeding through the ages. *Can Fam Physician*. 1993;39:2016–2020. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8219849>.
- Мартин Р. *Как мы делаем это: Эволюция и будущее репродуктивного поведения человека*. М.: Альпина нонфикшн; 2016. 380 с. Режим доступа: <https://nonfiction.ru/media/fragments/kak-my-delaem.pdf>.
- Bakshi S, Paswan VK, Yadav SP, Bhinchhar BK, Kharkwal S, Rose H et al. A comprehensive review on infant formula: nutritional and functional constituents, recent trends in processing and its impact on infants' gut microbiota. *Front Nutr*. 2023;10:1194679. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1194679>.
- Скидан ИН, Гуляев АЕ, Зеленкин ИВ, Скидан ТН. Исторический экскурс в проблематику вскармливания детей. *Вопросы питания*. 2014;83(2):68–78. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/en/articles_diet/266.html.
Skidan IN, Gulyaev AE, Zelenkin IV, Skidan TN. Historical Journey to Infant Feeding. *Voprosy Pitaniia*. 2014;83(2):68–78. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/en/articles_diet/266.html.
- Макарова ИВ. *Козье молоко для здоровья, долголетия и красоты. Советы опытного доктора для взрослых и малышей*. М.: Центрполиграф; 2015. 197 с.
- Гребнев ЯВ (ред.). *Книга о козе*. СПб.; 2005. 235 с.
- Currier RW, Widness JA. A Brief History of Milk Hygiene and Its Impact on Infant Mortality from 1875 to 1925 and Implications for Today: A Review. *J Food Prot*. 2018;81(10):1713–1722. <https://doi.org/10.4315/0362-028XJFP-18-186>.
- Gashaw A, Kebede D, Regasa T, Bekele H. Colostrum avoidance and associated factors among mothers of less than 6-month-old children in Dilla town, Southern Ethiopia. *Front Pediatr*. 2024;12:1399004. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1399004>.
- Radbill SX. Infant feeding through the ages. *Clin Pediatr*. 1981;20(10):613–621. <https://doi.org/10.1177/000992288102001001>.
- Thoreau HD. *Walden*. United States: Ticknor and Fields; 1854. Available at: <https://courses.lumenlearning.com/suny-introliterature/chapter/walden-by-henry-david-thoreau>.
- Obladen M. Pap, gruel, and panada: early approaches to artificial infant feeding. *Neonatology*. 2014;105(4):267–274. <https://doi.org/10.1159/000357935>.
- Griffiths M (ed.). *Improving the safety and quality of milk: Milk production and processing*. Elsevier; 2010.
- Брейтман МЯ. *Питание и вскармливание детей с современной точки зрения*. СПб.: Современная медицина и гигиена; 1907. 404 с.
- Фатеева ЕМ. К истории организации вскармливания детей первого года жизни. *Вопросы детской диетологии*. 2012;10(1):21–26. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2012/tom-10-nomer-1/9333>.
- Fateeva EM. On the history of arrangement of feeding babies in the first year of life. *Pediatric Nutrition*. 2012;10(1):21–26. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoy-dietologii/2012/tom-10-nomer-1/9333>.
- Fomon S. Infant feeding in the 20th century: formula and beikost. *J Nutr*. 2001;131(2):409S–420S. <https://doi.org/10.1093/jn/131.2.409S>.
- Phosanam A, Chandrapala J, Huppertz T, Adhikari B, Zisu B. In vitro digestion of infant formula model systems: Influence of casein to whey protein ratio. *J Dairy Sci*. 2021;117:105008. <https://doi.org/10.1016/j.jidairy.2021.105008>.
- Lindner C, Looijesteijn E, Dijk HV, Bovee-Oudenhoven I, Heerikhuizen M, Broek TJVD et al. Infant Fecal Fermentations with Galacto-Oligosaccharides and 2'-Fucosyllactose Show Differential Bifidobacterium longum Stimulation at Subspecies Level. *Children*. 2023;10(3):430. <https://doi.org/10.3390/children10030430>.
- Huang X, Wang Z. Strategies in Oligosaccharide Synthesis. In: Kamerling H (ed.). *Comprehensive Glycoscience*. 2007, pp. 379–413. <https://doi.org/10.1016/B978-044451967-2/00011-8>.
- Zivkovic AM, Lewis ZT, German JB, Mills DA. Establishment of a milk-oriented microbiota (MOM) in early life: how babies meet their MOMs. *Food Rev*. 2013;5(1):3–12. <https://doi.org/10.2310/6180.2009.00035>.
- Ambrogi V, Bottacini F, Cao L, Kuipers B, Schoterman M, van Sinderen D. Galacto-oligosaccharides as infant prebiotics: production, application, bio-active activities and future perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(6):753–766. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1953437>.
- Reverri EJ, Devitt AA, Kajzer JA, Baggs GE, Borschel MW. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients*. 2018;10(10):1346. <https://doi.org/10.3390/nu10101346>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-irina26@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача по детству, Химкинская клиническая больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11; narine6969@mail.ru

Оробинская Яна Владимировна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, Химкинская клиническая больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@mail.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Children, Khimki Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Khimki Clinical Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

Комплексный подход в лечении инфекционных поражений верхних дыхательных путей в детской практике

А.М. Закирова^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Р.А. Файзуллина¹, Х.М. Вахитов¹, А.М. Закиров³, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова⁴, А.И. Ключкина¹, А.А. Кадриев¹, И.А. Шерифова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центральная городская клиническая больница №18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а

³ Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Резюме

Введение. В статье обосновывается комплексный подход в лечении и иммунореабилитации инфекционных респираторных заболеваний верхних дыхательных путей в педиатрической практике.

Цель. Изучить эффективность и переносимость растительного лекарственного препарата в комплексном лечении детей с инфекционными поражениями верхних дыхательных путей.

Материалы и методы. Было проведено проспективное одноцентровое исследование, 63 пациента: основная группа 32 ребенка, в комплекс к общепринятой терапии был включен растительный лекарственный препарат Тонзилгон® Н в форме капель и таблеток для приема внутрь курсом 14 дней; 31 – группа контроля, проводился только комплекс общепринятой терапии, обеспечивающей противовоспалительное действие. Возраст детей 3–5 (4,3 ± 0,37) и 6–12 (9,2 ± 1,48) лет в равном количестве по половому признаку. Верификацию возбудителя проводили при поступлении: в основной группе β-гемолитический стрептококк группы А обнаружен у 7 (21,87%), в контрольной у 6 (19,35%) пациентов; в основной группе Ig к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* были у 9 (28,12%), в контрольной – у 8 (25,8%) пациентов, назначалась системная антимикробная терапия.

Результаты. На фоне терапии к 3-му дню у всех пациентов отмечалась регрессия симптомов ринофарингита и тонзиллита, однако положительная динамика болевых ощущений и местных изменений значительно отличалась между группами, достоверно превалируя по интенсивности купирования у пациентов основной группы. В основной группе на 3-й день осмотра у 21 (65,62%) лечение было оценено как высокоэффективное, у 10 (31,25%) – эффективное, у 1 (3,12%) – умеренно эффективное. В среднем по группе оценка эффективности составила 2,61 ± 0,14 балла.

Обсуждение. Широкий спектр воздействия, обусловленный разнообразным составом растительного лекарственного препарата, оказывает стимулирующее влияние на активацию фагоцитоза макрофагов и гранулоцитов, ускоряя элиминацию патогенов, что согласуется как с полученными нами данными, так и с данными литературы.

Выводы. Комплексный подход к терапии воспалительных заболеваний ротовой полости у детей с включением растительного лекарственного препарата оказывает благоприятное влияние на течение воспалительного процесса в ротоглотке, стимулирует резистентность организма.

Ключевые слова: дети, иммуномодулятор, растительный лекарственный препарат, инфекционные поражения, β-гемолитический стрептококк группы А, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

Для цитирования: Закирова АМ, Мороз ТБ, Файзуллина РА, Вахитов ХМ, Закиров АМ, Рашитова ЭЛ, Кадриев АГ, Ключкина АИ, Кадриев АА, Шерифова ИА. Комплексный подход в лечении инфекционных поражений верхних дыхательных путей в детской практике. *Медицинский совет.* 2025;19(1):40–53. <https://doi.org/10.21518/ms2025-027>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

An integrated approach to the treatment of infectious lesions of the upper respiratory tract in pediatric practice

Alfiya M. Zakirova^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Tatiana B. Moroz², Rezeda A. Faizullina¹, Khakim M. Vakhitov¹, Azat M. Zakirov³, Elina L. Rashitova⁴, Albert G. Kadriev¹, Anastasia I. Klyushkina¹, Amir A. Kadriev¹, Iraida A. Sherifova¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Central City Clinical Hospital No. 18 named after prof. K.Sh. Zyatdinova; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia

³ City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov of Kazan; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia

⁴ National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Introduction. The article substantiates a comprehensive bioregulatory approach to the treatment and immunorehabilitation of infectious respiratory diseases of the upper respiratory tract in pediatric practice.

Aim. To study the efficacy and tolerability of a bioregulatory drug in the complex treatment of children with infectious lesions of the upper respiratory tract.

Materials and methods. A prospective single-center study was conducted, 63 children: the main group of 32 children, the bioregulatory drug Tonsilgon® N 14 days was included in the complex of generally accepted therapy; 31 – the control group, only a complex of generally accepted therapy providing an anti-inflammatory effect was carried out. The age of children was 3–5 (4.3 ± 0.37) and 6–12 (9.2 ± 1.48) years in equal numbers by gender. Verification of the pathogen was carried out upon admission: in the main group, group A *β-hemolytic streptococcus* was detected in 7 (21.87%) patients, in the control group – in 6 (19.35%) patients; In the main group, Ig to *Chlamydomphila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* were in 9 (28.12%) patients, in the control group – 8 (25.8%), systemic antimicrobial therapy was prescribed.

Results. In the main group, on the 3rd day of examination, the treatment was assessed as highly effective in 21 (65.62%), effective in 10 (31.25%), and moderately effective in 1 (3.12%). On average, the effectiveness score for the group was 2.61 ± 0.14 points.

Discussion. The broad spectrum of action, due to the diverse composition of the phytoimmunomodulator, has a stimulating effect on the activation of phagocytosis of macrophages and granulocytes, accelerating the elimination of pathogens, which is consistent with our data and with literature data.

Conclusions. An integrated approach to the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity in children with the inclusion of a bioregulatory drug has a beneficial effect on the course of the inflammatory process in the oropharynx and stimulates the body's resistance.

Keywords: children, immunomodulator, herbal medicine, infectious lesions, group A *β-hemolytic streptococcus*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*

For citation: Zakirova AM, Moroz TB, Faizullina RA, Vakhitov KhM, Zakirov AM, Rashitova EL, Kadriev AG, Klyushkina AI, Kadriev AA, Sherifova IA. An integrated approach to the treatment of infectious lesions of the upper respiratory tract in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):40–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-027>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Причины частой респираторной заболеваемости у детей раннего и дошкольного возраста активно изучаются с середины прошлого века [1–2]. Частые острые респираторные инфекции (ОРИ) способствуют снижению общей и местной сопротивляемости организма, рекуррентному торпидному течению воспалительных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей и, как следствие, к задержке физического и психомоторного развития ребенка. Гиперчувствительность к триггерам вирусной и бактериальной природы и последующее формирование аллергической патологии респираторного тракта также связаны с незрелостью защитных реакций, утратой пассивного материнского и недостаточным уровнем приобретенного иммунитета, наличием высокого уровня контактов с многообразными инфекционными агентами у дошкольников [3]. После перенесенной ОРИ у детей часто не формируется продолжительный стойкий иммунитет, отсутствует перекрестная защитная реакция к другим типам респираторных вирусов. В связи с этим ребенок болеет до 8 и более раз в год и попадает в группу часто и длительно болеющих детей (ЧБД) [3, 4]. Нарушенная микробиота ротовой полости также не сопротивляется проникновению патогенов в эпителиальные клетки слизистых оболочек верхних отделов дыхательного тракта и вызывает в них воспалительные и дистрофические изменения [5].

Увеличение респираторной заболеваемости детей в течение года имеет всеобщую закономерность

независимо от уровня экономического развития [6, 7]. В настоящее время проблема ЧБД остается актуальной [8–10]. В обычных условиях патологические агенты задерживаются в верхних дыхательных путях (ВДП), нередко вызывая воспалительные реакции, в то время как нижние дыхательные пути остаются неповрежденными за счет эффективно работающих мукоцилиарного и иммунного механизмов защиты. Однако при несостоятельности защитных механизмов развивается воспалительный процесс нижних дыхательных путей [11]. В трети случаев наблюдаются не только частые и повторные заболевания, особенно ВДП (острый ринит, назофарингит, риносинусит, отит, острый и хронический тонзиллит, фарингит, тонзиллофарингит), но и длительно (более 2 нед.) текущая респираторная инфекция. Торпидное течение ОРИ нередко осложняется аденоидитами, синуситами, трахеобронхитами, отитами. У ЧБД особенности клиники респираторных заболеваний связаны с несовершенством их специфической иммунной защиты, ослаблением неспецифической резистентности организма [12, 13]. У подростков с рекуррентными заболеваниями в 3 раза чаще диагностируется ЛОР-патология, в 2 раза чаще – аллергические заболевания, в 6 раз – хроническая патология желудочно-кишечного тракта. С увеличением кратности эпизодов респираторных инфекций снижается антиадгезивная активность слюны [14–16].

Характеру микробиома респираторного тракта, ротовой полости и его влиянию на развитие рецидивирующих и хронических респираторных заболеваний

в детской практике посвящен ряд исследований, где показаны изменения микробиоты и виroma ротоглотки с увеличением кластера патогенных (β -гемолитический стрептококк группы А – БГСА), условно-патогенных (*C. albicans*) и резистентных (вирус Эпштейна – Барр) агентов и вирусов у детей с рецидивирующими заболеваниями ВДП [17–22].

Известно, что нарушения иммунного ответа сопровождаются последовательным возникновением признаков иммунодефицитной, аллергической и аутоиммунной патологии [23, 24]. Ухудшение экологической обстановки, многообразие респираторных патогенов, инфекции, формирование только типоспецифического постинфекционного иммунитета, травмы, хронические физиологические и психические стрессы способствуют «позднему иммунологическому старту» в детском возрасте, а у ослабленных пациентов вызывают состояние вторичного иммунодефицита [25, 26]. Замыкается порочный круг, повышается частота заболеваний ВДП, особенно острых и обострений хронических тонзиллитов, при которых часто необоснованно назначаются антибактериальные препараты [4, 27–33]. Это приводит к развитию антибиотикорезистентности, аллергическим реакциям [27, 34–36], формирует еще большее снижение иммунитета, и инфекции ЛОР-органов принимают хроническое течение [9, 37–42]. По имеющимся различиям в клинической картине вирусного или бактериального острого тонзиллофарингита (ОТФ) верифицировать этиологический агент не представляется возможным. При этом, учитывая масштабы возможного поражения макроорганизма (острая ревматическая лихорадка, острый пиелонефрит, постстрептококковый полиартрит, PANDAS, вторичные отдаленные последствия, обусловленные аутоиммунными нарушениями) [43–45] одним из самых значимых патогенов – БГСА, важное место в микробиологической диагностике занимает экспресс-тест на БГСА или культуральное исследование [28, 46–49]. При данной патологии основным патогенетическим фактором становится хроническое воспаление глоточной миндалины [50, 51], поддерживаемое лимфогенными связями между небными миндалинами и органами-мишенями, иммуногенными особенностями БГСА, а также отсутствием стадийности и барьерофиксирующих свойств очага хронического воспаления в ткани миндалин [51].

Хронический тонзиллит (ХТ) вызывает развитие более 100 метатонзиллярных заболеваний, может приводить к отягощению и декомпенсации имеющейся фоновой, в т. ч. аллергической, патологии [52–56]. Причиной возникновения ХТ являются также особенности строения покровного эпителия стенок крипт; снижение общей и местной реактивности организма после перенесенных ОРИ и переохлаждения; нерациональное и несбалансированное питание; наличие анатомических нарушений внутриносовых структур и очагов воспаления в полости рта и околоносовых пазухах [52–54, 57].

Также не теряет актуальности терапия пациентов с острым ларингитом, поскольку они разнообразны по форме, степени тяжести, сопровождаются интоксикацией

и нарушением дыхания [11, 58]. Тем не менее ведущей нозологией у ЧБД является острый назофарингит с проявлениями гиперемии, разрыхленности слизистых оболочек, ринореи, назальной обструкции, субфебрильной лихорадки, боли в горле, длительного навязчивого кашля в течение дня и в ночное время. У ЧБД отмечается подострое течение, и при купировании острого периода уже на 4–5-й день они возвращаются в детские коллективы в стадии реконвалесценции. Этим объясняется длительно сохраняющийся высокий уровень антигенной (вирусной) нагрузки в детском учреждении, а следовательно, частые повторные заболевания ребенка [59, 60].

Не менее актуальной проблемой являются заболевания пародонта, которые в молодом возрасте начинаются с воспаления слизистой оболочки полости рта и гингивита [61–66]. Лечение катарального гингивита, как правило, не вызывает больших затруднений и включает гигиену и антисептическую обработку полости рта, своевременную профессиональную санацию и удаление зубных отложений [61, 67–69], а при развитии средней/тяжелой степеней тяжести целесообразно применение местных противовоспалительных и антибактериальных препаратов [61, 70, 71].

Известно, что любая воспалительная реакция потенциально может стать патологической, поскольку она изменяет клеточную микросреду (функциональное состояние органов и тканей-мишеней) [72]. На этапах чередующихся циклов повреждений и восстановлений может наступить блок (воспалительный процесс перейдет в режим ожидания) [73], а уже при развитии воспаления может не произойти разрешения (наступает хронический процесс, приводящий к нарушению функциональной адаптации и ремоделированию ткани) [72, 74–79]. Реакция тканей на хроническую дисрегуляцию может служить суррогатным маркером развития заболевания [80]. В лечении рецидивирующих инфекций дыхательных путей важное значение имеет в первую очередь сдерживание избыточного воспалительного ответа, который тормозит процесс восстановления поврежденных тканей [27, 28, 81]. Безусловно, консервативное лечение заболеваний полости рта (общеукрепляющая терапия, местное воздействие на небные миндалины и физиопроцедуры) направлено на уменьшение бактериальной обсемененности лакун, повышение неспецифической резистентности организма, коррекцию системного и местного иммунитета [52, 82–84]. В то же время богатый ассортимент неспецифических лекарственных препаратов для лечения заболеваний ротоглотки нередко приводит к полипрагмазии [85, 86]. Еще один значимый аспект в терапии заболеваний ВДП у детей – комплаентность родителей/законных представителей. У препаратов на растительной основе практически отсутствуют нежелательные лекарственные реакции, они не создают фармакологической нагрузки на органы детоксикации и выведения, поэтому могут быть рекомендованы детям [87]. Своевременная терапия с применением растительных лекарственных препаратов синергического и комплексного воздействия предусматривает уменьшение длительности лечения [88].

В последние годы наметилась тенденция к широкому использованию средств природного происхождения, к которым относятся комплексные препараты на растительной основе с большим количеством активных веществ разнонаправленного действия [89, 90]. Комплексный подход влияет на поврежденные или сдерживаемые воспалением процессы ауторегуляции макроорганизма. В данном случае заслуживает внимания препарат растительного происхождения Тонзилгон® Н («Бионорика», Германия), успешно зарекомендовавший себя как безопасный и эффективный растительный препарат с иммуномодулирующим, антисептическим, противовоспалительным и противовирусным действием, что доказано в экспериментальных и клинических исследованиях [13, 46, 52, 91–93]. С целью предотвращения разрушения действующих веществ препарата, потеря летучих компонентов и избежания окисления при производстве применяется низкотемпературная вакуумная экстракция в закрытом цикле [94] на современном GMP-сертифицированном оборудовании по технологии фитониринга¹ [95].

В исследованиях было показано, что при лечении тонзиллита, ларингита, фарингита и ринита иммунотропное действие препарата Тонзилгон® Н заключается в стимуляции неспецифического иммунного ответа организма за счет повышения фагоцитарной активности макрофагов и гранулоцитов, увеличения концентраций иммуноглобулинов (Ig) А и М в сыворотке крови и уменьшения дисиммуноглобулинемии [27, 35, 95–97]. Применение Тонзилгона приводит к снижению частоты ОРИ в 2,3–3,7 раза в течение 6 мес. [28, 95], значительному сокращению длительности эпизода респираторной инфекции (в среднем на 3 дня) [97], среднего числа пропущенных дней по болезни у школьников с ОРИ в 6,5 раза [98, 99]. Тонзилгон® Н демонстрировал хорошие результаты при лечении обострения хронического аденоидита у детей² [95]. Установлено, что препарат обладает прямой противовирусной активностью [98], положительным влиянием на антиоксидантную защиту у детей с ХТ [7, 24], а также повышает показатели внеклеточной пероксидазной активности слюны [100]. М.В. Гаращенко были получены результаты, показывающие, что эффективность фитопрепарата в профилактике гриппа и ОРИ в 1,2 раза выше, чем у вакцины Гриппол [101].

В РФ растительное лекарственное средство Тонзилгон® Н зарегистрировано и имеет утвержденные показания к применению, среди которых острые и хронические заболевания ВДП (тонзиллит, фарингит, ларингит), профилактика осложнений при ОРИ, вспомогательное лечение бактериальных инфекций при проведении антибактериальной терапии [102]. Доказана безопасность применения препарата у пациентов с аллергией [95], однако необходимо соблюдать осторожность при гиперчувствительности к орехам и растениям семейства сложноцветных [93]. Противопоказаниями к препарату являются

только индивидуальные аллергические реакции на составляющие части препарата [103].

Сказанное выше диктует необходимость индивидуального комплексного подхода к каждому ребенку при лечении патологии ВДП и профилактики ее рецидивов.

Цель: изучение эффективности и переносимости растительного лекарственного препарата Тонзилгон® в комплексном лечении детей с инфекционными поражениями верхних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено проспективное одноцентровое исследование. Все пациенты рандомизировались методом случайных чисел в день обращения на две группы (основная – 32 ребенка, в комплекс терапии которых был включен препарат Тонзилгон®, и группа контроля – 31 человек, получающих стандартную терапию) в период с апреля по август 2024 г. на базе пульмонологического отделения детского стационара ГАУЗ ЦГКБ №18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова. В основной группе мальчиков было 19 (59,37%), девочек 13 (40,63%), детей дошкольного и школьного возраста примерно в равном соотношении – 17 (53,12%) и 15 (46,88%). В контрольной группе мальчиков было 15 (48,39%), девочек 16 (51,61%), детей дошкольного и школьного возраста, соответственно, 17 (54,83%) и 14 (45,17%). В обе группы пациентов включены дети в возрасте 3–5 ($4,3 \pm 0,37$) и 6–12 ($9,2 \pm 1,48$) лет в равном количестве по половому признаку и в возрастном аспекте. Все дети из диспансерной группы «ЧБД», поступили в стационар с диагнозами «острый ринофарингит», «острый тонзиллит», «хронический тонзиллит в стадии обострения на фоне острого бронхита». Указанное лечебное учреждение является клинической базой КГМУ; исследование инициативное; диагностические исследования проводились в рамках исследований, предусмотренных в данном стационаре (без спонсорской помощи); препарат в основной группе приобретался родителями самостоятельно. Исследование было проведено в соответствии с применимыми стандартами надлежащей клинической практики (GCP), а также согласно Хельсинкской декларации в новейшей версии. Родители/законные представители перед началом исследования подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: пациенты в возрасте от 3 до 12 лет обоих полов; диагнозы «острый или хронический тонзиллит, компенсированная форма» или «острый ринофарингит», установленные на основании жалоб на боль в горле и выявления воспалительных изменений при фарингоскопии; наличие документированных в первичной медицинской документации предшествующих эпизодов ОРИ у обследованных детей (минимум третий случай острого тонзиллита или острого ринофарингита за последние 12 мес. или минимум 2 эпизода ОРИ за последние 6 мес.); согласие родителей/законных представителей ребенка на включение в исследование и применение в лечении препарата

¹ Инструкция к препарату Тонзилгон Н. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/tonzilgon-n-kapli_5601.

² Там же.

Тонзилгон® Н; допускалось использование препаратов (назальных деконгестантов, антисептических, противокашлевых препаратов и других согласно регламентируемым согласительным документам), направленных на купирование симптомов ОРИ.

Критерии не включения/исключения: менее 2 эпизодов ОРИ за последние 6 мес.; повышенная чувствительность к компонентам изучаемого фитопрепарата в анамнезе; тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации; развитие нежелательных явлений, требующих отмены исследуемого препарата; состояний, которые требуют изменения терапии; наличие декомпенсированной формы ХТ; имеющиеся значительные нарушения протокола исследования; отказ родителя/законного представителя пациента от дальнейшего участия.

Комплекс общепринятой терапии, обеспечивающей противовоспалительное действие, включал промывание носоглотки, лакун небных миндалин растворами антисептиков (мирамистин, водный раствор хлоргексидина, фурацилина), деконгестанты, муколитики, жаропонижающие средства и физиолечение курсом по 6–7 процедур. Пациентам основной группы для реализации противовоспалительного и иммуномодулирующего действия дополнительно применялся комплексный подход с использованием Тонзилгона Н. Фитопрепарат применялся согласно инструкции³ в форме капель для приема внутрь во флаконах объемом 50/100 мл с дозирующим капельным устройством детям старше 1 года и таблеток, покрытых оболочкой, для детей старше 6 лет. В острый период развития заболевания дети в возрасте 3–5 лет получали по 10 капель в неразбавленном виде, некоторое время подержав во рту перед проглатыванием, 5–6 раз в день в течение 7 дней, затем после исчезновения острых симптомов заболевания лечение препаратом продолжали по 10 капель 3 раза в день еще в течение 7 дней. Дети в возрасте 6–12 лет получали препарат по той же схеме, но в разовой дозе по 1 таблетке. Общая длительность курса лечения препаратом Тонзилгон® Н составила 14 дней. Пациентам группы контроля проводилась только стандартная терапия.

Проводился сбор анамнеза по специально разработанным анкетам, включавшим вопросы для оценки формирования рецидивирования заболеваний ВДП как со стороны детей, так и со стороны родителей/законных представителей (вредные привычки, включая пассивное курение, семейный анамнез и др.).

Терапевтическая эффективность и безопасность оценивалась по основным исследуемым показателям – объективные и субъективные симптомы, нежелательные лекарственные реакции и общая переносимость. Субъективные симптомы оценивали родители/законные представители или сами дети: недомогание/усталость/вялость/ограничение физической активности, снижение/потеря аппетита, боль/дискомфорт в горле, першение/осиплость голоса, кашель разной степени выраженности,

головная боль, повышение температуры, увеличение и болезненные ощущения в области регионарных шейных лимфатических узлов, кровоточивость десен при чистке зубов. Ответы на вопросы имели качественную (баллы) или количественную характеристики. Субъективным симптомам присваивались категории: «отсутствуют», «слабовыраженные», «умеренные», «выраженные». Время купирования симптомов (в сутках) определяли для каждого симптома отдельно по записям в индивидуально разработанных анкетах. Объективный осмотр проводился врачом-педиатром и оториноларингологом. Объективные симптомы, оцениваемые специалистом, включали гиперемии слизистых оболочек и отек/увеличение миндалин. При анализе объективных данных за 0 баллов принимали отсутствие воспалительных проявлений со стороны глотки, небных миндалин и регионарных лимфатических узлов; 1 балл присваивали слабовыраженным воспалительным проявлениям в виде незначительной гиперемии и инфильтрации небных дужек, отсутствия патологического содержимого в лакунах небных миндалин, увеличенных регионарных лимфатических узлов до 1 см; 2 балла – умеренно выраженным воспалительным проявлениям в виде умеренной гиперемии и инфильтрации небных дужек, единичных казеозных пробок в лакунах небных миндалин; 3 балла – значительной выраженности воспалительных проявлений в виде выраженной гиперемии и инфильтрации небных дужек и болезненных увеличенных подчелюстных и шейных лимфатических узлов более 0,5 см. Общеклиническое обследование включало физикальный осмотр, оториноларингологический осмотр, исследование мазка с поверхности небных дужек и задней стенки глотки, анализы крови. К анализируемым критериям относили число пациентов, у которых уменьшились клинические проявления заболевания к исходу 3, 7, 10 и 14-х сут. согласно балльной оценке; среднюю длительность заболевания и среднюю продолжительность каждого симптома. Переносимость исследуемого препарата оценивали родители/законные представители или сами дети исходя из наличия/отсутствия нежелательных лекарственных реакций. Всем детям проводился анализ концентрации иммуноглобулина Е общего в периферической крови, определение уровня С-реактивного белка (СРБ) и общий анализ крови при поступлении и после окончания лечения. Верификацию возбудителя проводили при поступлении путем стрептатеста на БГСА и на анализаторе Tecan infinite F50 с использованием набора реагентов *Mycoplasma pneumoniae*-IgM-ИФА_БЕСТ D-4366, *Mycoplasma pneumoniae*-IgG-ИФА_БЕСТ D-4362. Исследовали антитела класса М, G к *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*. Выбор указанных агентов был неслучаен, поскольку они требуют назначения антибактериальной терапии макролидами (в нашем исследовании кларитромицина).

Подготовка к работе первичных данных и расчеты проводились в среде пакета статистических программ Microsoft Excel и Biostat. Для оценки количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента, критерий

³ Инструкция к препарату Тонзилгон Н. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/tonzilgon-n-kapli_5601.

Манна – Уитни (для малых групп). Рассчитывали средние величины (М), стандартное отклонение (SD), медиану (Me). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Степень и характер клинических проявлений заболеваний ВДП у пациентов до начала исследования в исследуемых группах не имели достоверных различий ($p = 0,6125$). Так, по результатам анкетирования при поступлении в обеих изучаемых группах отсутствие различий было по степени гипертрофии глоточной миндалины ($p = 0,0624$), активным воспалительным процессам в полости рта (боль, дискомфорт и ощущение инородного тела в горле, нарушение глотания, субфебрилитет, слабость) ($p = 0,0631$), наличию аденоидных вегетаций разной степени выраженности ($p = 0,0537$), частоте респираторных инфекций в год ($p = 0,0598$). В первые сутки у всех обследуемых детей наблюдались выраженные симптомы воспалительного процесса со стороны глотки, небных миндалин, носовых ходов, которые существенно влияли на дневную активность (3 балла). При фарингоскопии у 73,01% детей выявлены гипертрофия небных миндалин 1-й степени и у 26,99% – 2-й степени, у 19,04% детей – казеозное содержимое в лакунах, в 100% – гиперемия небных дужек и увеличение единичных, не спаянных между собой и с подлежащими тканями регионарных шейных лимфатических узлов до 1–2-й степени. В анамнезе, по данным анализа карт, у 49,2% детей при осмотре оториноларингологом выявлен аденоидит. Синдром интоксикации в основной и контрольной группах оценивался в среднем как «умеренно выраженный» и составил, соответственно, 2,2 и 2,3 балла. Симптом осиплости голоса был выражен слабо, его оценка в баллах составила 2,0 и 1,9 соответственно. Также отмечались кашель разной степени выраженности – у 79,36% пациентов, головная боль слабовыраженная и умеренная – у 60,31%, а у 4,76% она имела выраженный характер. Интенсивность кашля характеризовалась в 1,9 в основной и 1,8 балла в группе контроля, а симптом головной боли составил 1,2 и 1,3 балла соответственно. При анализе симптоматики по нозологиям отмечено, что у 65,63% пациентов с ринофарингитом симптом гиперемии полости зева и глотки при поступлении был расценен как умеренный и выраженный, а увеличение миндалин у 27 (84,38%) пациентов носило слабовыраженный и умеренный характер. Аналогичная картина была у пациентов с тонзиллитом. Так, при поступлении в основную группу гиперемия слизистых у всех носила умеренный характер. Объективно на момент поступления все дети имели частые рецидивы заболеваний ВДП, что указывало на неэффективное формирование адаптивного мукозального иммунитета, иммунокомпрометированность.

Согласно стандарту оказания медицинской помощи детям с фарингитом и тонзиллитом с положительным результатом стрептатеста на БГСА (в основной группе – 7 (21,87%), а в контрольной – 6 (19,35%)) была назначена системная антимикробная терапия (амоксикциллин

в возрастной дозировке), а детям с положительным анализом на Ig к *Chlamydomydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* (в основной группе – 9 (28,12%), а в контрольной – 8 (25,8%)) – кларитромицин в возрастной дозировке. В анализах крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз, умеренный лейкоцитоз без сдвигов в формуле, лейкопения, лимфоцитоз, СРБ выше 30 мг/л. Отсутствие гиперпродукции IgE у обследованных детей обеих групп указывает, что они не являются конституциональными «каптопиками», и развитие рекуррентной респираторной патологии у них не связано с генетически детерминированным повышением уровня иммуноглобулина Е и/или IgG4, что согласуется с данными литературы [2].

Исчезновение субъективных ощущений и симптомов клинической картины воспалительных заболеваний полости рта при объективной оценке происходило достоверно быстрее и интенсивнее у пациентов основной группы. На фоне проводимой терапии уже к 3-му дню у всех пациентов отмечалась регрессия симптомов ринофарингита и тонзиллита, однако положительная динамика болевых ощущений и местных изменений значительно отличалась между группами. Боль при глотании как один из ведущих симптомов заболевания у пациентов основной группы сохранялась и имела слабовыраженный характер у 17 (53,12%, $*p = 0,0195$, $**p = 0,0372$) детей, у остальных боли купировались ($**p = 0,0427$). В контрольной же группе лишь у 28 (90,32%) детей болевые ощущения уменьшились, но не исчезли к третьему дню ($***p = 0,0761$). В основной группе при максимальной оценке степени гиперемии (3 балла) при поступлении у 21 (65,62%) она снизилась к 3-му дню ($*p = 0,0397$, $**p = 0,0385$), из них у 84,37% ($**p = 0,0094$) пациентов с тонзиллитом гиперемия полностью исчезла. В то время как в группе контроля ($***p = 0,0461$) к этому периоду времени у 14 (45,16%) носила слабовыраженный характер и у 4 (12,9%) умеренный. На 3-й день применения препарата исчезали отечность десен и миндалин, признаки венозного застоя (цианоз). Отек миндалин сохранялся и имел слабовыраженный характер у 7 (21,87%, $*p = 0,0387$, $**p = 0,0252$) детей основной группы. При этом в контрольной группе тенденция к нивелированию воспалительного процесса была более замедленной. Так, отек и увеличение миндалин в контроле сократились до 11 (35,48%, $***p = 0,0329$). На третий день от начала терапии в основной группе у 23 (71,88%, $*p = 0,0356$, $**p = 0,0429$) детей нормализовалась температура тела. В группе контроля субфебрильная температура регистрировалась у 12 (38,7%, $***p = 0,0358$) детей. В основной группе быстрее купировалась выраженность ринореи и улучшалось дыхание через нос как в дневное, так и в ночное время. Так, на 3-и сут. лечения выделения отсутствовали у 16 (50,0%, $*p = 0,0483$, $**p = 0,0228$) детей основной группы и у 11 (35,48%, $***p = 0,0428$) контрольной. Во всех случаях объективная оценка специалиста полностью совпадала с оценкой пациента/родителя/законного представителя. В основной группе на 3-й день осмотра у 21 (65,62%) лечение было оценено как высокоэффективное, у 10 (31,25%) – эффективное,

у 1 (3,12%) – умеренно эффективное. В среднем по группе оценка эффективности составила $2,61 \pm 0,14$ балла. Необходимо отметить, что ни у одного пациента обеих групп к этому периоду исследования не отмечено ухудшения характера течения заболевания. Динамика клинической симптоматики к 3-му дню терапии в изучаемых группах представлена на рис. 1.

У пациентов основной группы к 7-му дню лечения гиперемия отмечалась лишь у 3 (9,37%, $*p = 0,0359$, $**p = 0,0083$), а в группе контроля у 8 (25,8%, $***p = 0,0316$)⁴. В основной группе полностью отсутствовали болевой синдром, чувство саднения в горле, осиплости голоса, ощущения инородного тела, полностью прекратилась кровоточивость. Число пациентов с реакцией со стороны шейных лимфатических узлов (увеличение до 0,5 см) в основной группе сократилось с 24 (75,0%) до 6 (18,75%, $*p = 0,0282$, $**p = 0,0317$), в группе контроля – с 25 (80,64%) до 10 (32,25%, $***p = 0,0413$). На 7-й день исследования у 2 (6,25%, $*p = 0,0253$, $**p = 0,0075$) детей основной группы наблюдался кашель. В контрольной группе в этот же период кашель сохранялся у 7 (22,58%, $***p = 0,0308$) человек. На осиплость голоса и повышение температуры не жаловались в обеих изучаемых группах. Отсутствие ринореи и улучшение дыхания через нос в основной группе к 7-му дню отмечали 26 (81,25%, $*p = 0,0253$, $**p = 0,0084$), а в группе контроля – 13 (41,93%, $***p = 0,0219$) человек. К 7-му дню у 31 (96,88%, $*p = 0,0164$, $**p = 0,0015$) ребенка отек миндалин отсутствовал или был слабо выражен. Все пациенты хорошо переносили препарат, нежелательных лекарственных и аллергических реакций на прием фитопрепарата нами не зарегистрировано ни в одном случае. По-видимому, положительная динамика по купированию воспалительных поражений слизистой полости рта уже за первую неделю терапии связана с достаточно частой кратностью приема, следовательно, увеличением времени воздействия на микробиом и очаг воспаления, а также со способностью компонентов препарата повышать активность неспецифических факторов защиты организма, иными словами, его выраженными антибактериальными и противовоспалительными эффектами. С целью закрепления клинического эффекта терапия продолжалась еще 7 дней в той же дозе, но с уменьшенной кратностью приема. В контрольной группе болевые ощущения у 2 (6,45%) сохранялись к 7-му дню лечения ($**p = 0,0216$), гиперемия отмечалась у 9 (29,03%, $*p = 0,0412$). Динамика клинической симптоматики к 7-му дню терапии в изучаемых группах представлена на рис. 2.

На 10-й день выраженность ринореи и улучшение дыхания через нос в основной группе отметили все 32 (100%) ребенка, а в группе контроля – 30 (96,77%, $***p = 0,0732$) детей. У 31 (96,87%, $**p = 0,0493$) ребенка основной группы отсутствовал отек миндалин. При анализе показателей через 10 дней среднее количество баллов субъективной и объективной оценок в основной группе было достоверно ниже по сравнению с группой

сравнения ($p = 0,0281$) – в 1,7 раза. Нежелательных лекарственных реакций и осложненного течения в исследуемых группах не было, отмечена хорошая переносимость детьми препарата Тонзилгон Н.

К 14-му дню от начала терапии у большинства пациентов – 26 (83,87%, $**p = 0,0386$) в группе контроля симптомы отсутствовали и полностью исчезли у пациентов основной группы ($**p = 0,0084$) по отношению к исходным данным. Детей в основной группе с положительным результатом стрептатеста на БГСА после проведенного курса лечения не было выявлено, а в контрольной – у 2 (6,45%, $*p = 0,0426$) детей результаты были положительные. Детей с положительным анализом на Ig к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в основной и контрольной группе после курса терапии не было.

Следует также отметить снижение общей продолжительности симптоматики в сравнении с прошлыми

● **Рисунок 1.** Динамика клинической симптоматики к 3-му дню терапии в изучаемых группах

● **Figure 1.** Dynamics of clinical symptoms by the 3rd day of therapy in the studied groups



● **Рисунок 2.** Динамика клинической симптоматики к 7-му дню терапии в изучаемых группах

● **Figure 2.** Dynamics of clinical symptoms by the 7th day of therapy in the studied groups



⁴ *p – по отношению к контролю; **p – между собой по отношению к данным при поступлении в основную группу; ***p – между собой по отношению к данным при поступлении в группу контроля.

эпизодами острых респираторных инфекций в основной группе ($p = 0,0362$). Что касается группы контроля, то средняя длительность симптоматики не изменилась ($p = 0,0715$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведены критерии дифференциальной диагностики различных форм заболеваний ротовой полости и результаты собственного исследования по применению Тонзилгона Н у детей 3–12 лет. Широкий спектр воздействия, обусловленный разнообразным составом растительного лекарственного препарата, оказывает стимулирующее влияние на активацию фагоцитоза макрофагов и гранулоцитов, ускоряя элиминацию патогенов, что согласуется как с полученными нами данными, так и с данными литературы [25]. Проведенное исследование показало, что наличие симптомов заболеваний ВДП, их длительность и выраженность напрямую зависят от характера проводимой терапии, оказывают влияние на состояние психоэмоционального тонуса, иммунологической резистентности, развитие и рост ребенка. Включение в комплекс стандартной терапии заболеваний верхних дыхательных путей лекарственного препарата Тонзилгон® Н способствует более быстрому купированию клинической симптоматики. По мере снижения интенсивности симптомов принималось решение о снижении частоты приема до 3 раз в сутки, что согласуется с данными инструкции по применению препарата⁵. Исследование показало, что все пациенты были комплаентны к лечению. Анализ результатов оценки переносимости препарата со стороны пациентов и их родителями/законными представителями показал хорошую переносимость.

⁵ Инструкция к препарату Тонзилгон Н. Режим доступа: https://medi.ru/instrukciya/tonzilgon-n-kapli_5601.

Таким образом, исследование по эффективности и безопасности препарата Тонзилгон Н в комбинации с традиционно проводимым симптоматическим лечением заболеваний верхних дыхательных путей у детей оправданно.

ВЫВОДЫ

Исследуемый препарат продемонстрировал хорошую переносимость и удобство применения у детей дошкольного возраста. Лечение препаратом приводило к сокращению длительности и снижению выраженности симптомов в днях, а в некоторых случаях и к полному их разрешению по сравнению с группой контроля. Таким образом, комбинированный лекарственный растительный препарат Тонзилгон® Н является безопасным и эффективным для лечения респираторных инфекций верхних дыхательных путей у детей. Учитывая фармакологические свойства Тонзилгона Н, показания, удобство лекарственной формы для применения, целесообразно рассматривать данное средство в качестве препарата выбора при лечении воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей инфекционного происхождения. Тонзилгон® Н может служить хорошей альтернативой местным антисептикам, т. к. не повреждает микробиоту ротовой полости. Проведенное исследование показало, что включение в комплекс терапии поражений ротовой полости инфекционного генеза препарата Тонзилгон® Н является обоснованным, демонстрирует клиническую эффективность и может быть рекомендовано для повышения потенциала проводимого лечения как в период обострений, в частности ХТ, так и для сезонных регулярных профилактических курсовых использований.



Поступила / Received 28.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.01.2025

Список литературы / References

- Самсыгина ГА, Выжлова ЕН. Еще раз о проблемах понятия «часто болеющие дети». *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(4):209–215. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4693.pdf.
- Samsygina GA, Vyzhlova EN. Once again about the problems of “frequently ill children” notion. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(4):209–215. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/353/2016_4_4693.pdf.
- Шабалдина ЕВ, Ахтямов ДР, Гривцова СВ, Шелковников АВ, Апалько СВ, Шабалдин АВ. Эффективность растительного лекарственного препарата в лечении и иммунореабилитации детей раннего и дошкольного возраста с повторяющимися острыми назофарингитами. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(5):57–66. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-57-66>.
- Shabaldina EV, Akhtyamov DR, Gritsova SV, Shelkovnikov AV, Apalko SV, Shabaldin AV. Efficacy of herbal medicine in the treatment and immunorehabilitation of preschool children with recurrent acute nasopharyngitis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(5):57–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-5-57-66>.
- Шуматова ТА, Катенкова ЭЮ, Гергерт АВ, Смагина МА, Белоусова ВА. Клинический анализ применения препарата Тонзилгон Н у детей для лечения острых респираторных инфекций, сопровождающихся болью в горле. *Фарматека*. 2016;(11):100–105. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33451>.
- Shumatova TA, Katenkova EYu, Gergert AV, Smagina MA, Belousova VA. Clinical analysis of the use of drug Tonsilgon N in children for the treatment of acute respiratory infections, accompanied by a sore throat. *Farmateka*. 2016;(11):100–105. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/33451>.
- Дрынов ГИ, Иванюшина ОК, Дьякова ФН. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2011;(1):76–77. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10974>.
- Drynov GI, Ivanyushina OK, D'yakova FN. Results of therapy for chronic tonsillitis in children using Tonsilgon. *Children's Doctor*. 2011;(1):76–77. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10974>.
- Киселев ОИ, Маринец ИГ, Соминина АА. *Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. СПб.; 2013. 244 с.
- Абросимова МЮ, Садыков ММ. Проблемы реализации принципа автономии пациента в амбулаторной педиатрической практике. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(4):7–10. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1243>.
- Abrosimova M, Sadykov M. Realization issues of patient's autonomy principle in the outpatient pediatric practices. *Current Pediatrics*. 2007;6(4):7–10. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1243>.
- Колобухина ЛВ. Вирусные инфекции дыхательных путей. *ПМЖ*. 2000;8(13):559. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Virusnye_infekcii_dyhatelnyh_putey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
- Kolobukhina LV. Viral infections of respiratory tract. *RMJ*. 2000;8(13):559. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/

- Virusnye infekcii dyhatelnyh putey/?utm_source=google.com&utm_medium=organic&utm_campaign=google.com&utm_referrer=google.com.
8. Лысенко ИМ, Баркун ГК, Журавлева ЛН, Федоришко НН. Новые подходы в реабилитации группы часто и длительно болеющих детей: контроль и коррекция состояния органов сердечнососудистой системы и метаболических нарушений. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2018;6(16):706–710. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-706-710>.
Lysenko IM, Barkun GK, Zhuravleva LN, Fedorishko NN. New approaches to rehabilitation of frequently ill children: control and correction of cardiovascular and metabolic disorders. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2018;6(16):706–710. (In Russ.) <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2018-16-6-706-710>.
 9. Самсыгина ГА. О рецидивирующей инфекции респираторного тракта и диспансерной группе часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2012;3(11):52–53. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-retsidiviruyushey-infektsii-respiratornogo-trakta-i-dispansernoy-gruppe-chasto-boleyuschih-detej>.
Samsygina GA. On recurrent respiratory tract infections and dispensary group of sickly children. *Children Infections*. 2012;3(11):52–53. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-retsidiviruyushey-infektsii-respiratornogo-trakta-i-dispansernoy-gruppe-chasto-boleyuschih-detej>.
 10. Харламова ФС, Шамшева ОВ, Кладова ОВ, Анджел' АЕ, Денисова АВ. Иммуномодуляторы микробного происхождения в лечении и профилактике респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей. *Лечащий врач*. 2016;(12):48–50. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436621>.
Kharlamova FS, Shamsheva OV, Kladova OV, Andzhel' AE, Denisova AV. Immunomodulators of microbial origin in treatment and prevention of respiratory infections in children with long and frequent diseases. *Lechaschi Vrach*. 2016;(12):48–50. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/12/15436621>.
 11. Свистушкин ВМ, Волкова КБ. Применение антисептических средств растительного происхождения при острых заболеваниях верхних дыхательных путей. *Терапия*. 2018;(1):72–76. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35949>.
Svistushkin VM, Volkova KB. Use of antiseptic herbal-based medicaments in case of upper respiratory tractus pathology. *Therapy*. 2018;(1):72–76. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/35949>.
 12. West JV. Acute upper airway infections. Childhood respiratory infections. *Br Med Bull*. 2002;61(1):215–230. <https://doi.org/10.1093/bmb/61.1.215>.
 13. Wong DO, Blumberg DA, Lowe LG. Guidelines for the use of antibiotics in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician*. 2006;74(6):956–966. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17002029>.
 14. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Aloboid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*. 2012;2012:1–229. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.000>.
 15. Пикуза ОИ, Файзуллина РА, Закирова АМ, Сулейманова ЗЯ, Рашитова ЭЛ, Волянюк ЕВ. Бактерицидные ресурсы нейтрофилов ротовой полости как маркер клинического течения воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(5):740–748. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-740>.
Pikuza OI, Fayzullina RA, Zakirova AM, Suleymanova ZYa, Rashitova EL, Volyanyuk EV. Bactericidal resources of oral neutrophils as a marker of the clinical course of inflammatory respiratory diseases in children. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(5):740–748. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-740>.
 16. Пикуза ОИ, Закирова АМ, Мороз ТБ. Клиническая эффективность скринингового подхода к дифференцированному назначению антибактериальной терапии детям с острым тонзиллофарингитом. *Казанский медицинский журнал*. 2020;101(6):805–811. <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-805>.
Pikuza OI, Zakirova AM, Moroz TB. Clinical effectiveness of a screening approach to differentiated prescription of antibacterial therapy for children with acute tonsillopharyngitis. *Kazan Medical Journal*. 2020;101(6):805–811. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2020-805>.
 17. Пикуза ОИ, Закирова АМ, Самороднова ЕА, Файзуллина РА, Волянюк ЕВ. Клиническое значение интегральной регистрации маркеров эндотоксического иммунитета и колонизационной резистентности букальных эпителиоцитов при рецидивирующем бронхите у подростков. *Практическая медицина*. 2024;22(2):96–103. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-2-96-103>.
Pikuza OI, Zakirova AM, Samorodnova EA, Fayzullina RA, Volyanyuk EV. Clinical significance of integral registration of markers of endotoxin immunity and colonization resistance of buccal epithelial cells in recurrent bronchitis in adolescents. *Practical Medicine*. 2024;22(2):96–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2024-2-96-103>.
 18. Santee CA, Nagalingam NA, Faruqi AA, DeMuri GP, Gern JE, Wald ER et al. Nasopharyngeal microbiota composition of children is related to the frequency of upper respiratory infection and acute sinusitis. *Microbiome*. 2016;4(1):34. <https://doi.org/10.1186/s4016801601799>.
 19. Шабалдина ЕВ, Шабалдин АВ. Современные представления о дисбиозе верхних дыхательных путей у детей. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017;1(2):65–74. Режим доступа: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/article/view/31/29>.
Shabaldina EV, Shabaldin AV. Upper respiratory dysbiosis in children. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017;1(2):65–74. (In Russ.) Available at: <https://fcm.kemsmu.ru/jour/article/view/31/29>.
 20. Шабалдин АВ, Шабалдина ЕВ, Симбирцев АС. Особенности микробиома верхних отделов респираторного тракта у детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. *Инфекция и иммунитет*. 2017;7(4):341–349. <https://doi.org/10.15789/2220761920174341349>.
Shabaldin AV, Shabaldina EV, Simbirtsev AS. Features of the microbiome of the upper respiratory tract in children with recurrent respiratory diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017;7(4):341–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220761920174341349>.
 21. Краснова ЕИ, Кретьен СО, Васюнин АВ. Острая стрептококковая инфекция ротоглотки в педиатрической практике – проблема и пути решения. *Лечащий врач*. 2011;(8). Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/08/15435264>.
Krasnova EI, Chretien SO, Vasyunin AV. Acute streptococcal infection of the oropharynx in pediatric practice – a problem and solutions. *Lechaschi Vrach*. 2011;(8). (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/08/15435264>.
 22. Сафроненко ЛА, Лукашевич МГ, Бутко ИЛ. Динамика уровня профессиональной компетентности участковых педиатров в вопросах антибактериальной терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(1):63–66. Режим доступа: <http://old.antibiotic.ru/cmasc/2017/n1.shtml#063>.
Safronenko LA, Lukashevich MG, Butko IL. Compliance of paediatricians to the guidelines on the use of antimicrobials in respiratory infections. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2017;19(1):63–66. (In Russ.) Available at: <http://old.antibiotic.ru/cmasc/2017/n1.shtml#063>.
 23. Субботина МВ, Букша ИА, Платоненко ОИ. Тонзилгон Н как противовоспалительный и иммуномодулирующий препарат при острой ЛОР-патологии. *Пульмонология и оториноларингология*. 2012;(4):24–27. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/tonzilgon_n_kak_protivovospalitelnyy_i_immunomoduliruyushchij_preparat_pri_ostroy_lorpatologii.html.
Subbotina MV, Buksha IA, Platonenko OI. Tonsilgon N as an anti-inflammatory and immunomodulatory drug in acute ENT pathology. *Pulmonology and Otolaryngology*. 2012;(4):24–27. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/tonzilgon_n_kak_protivovospalitelnyy_i_immunomoduliruyushchij_preparat_pri_ostroy_lorpatologii.html.
 24. Вавилова ВП, Абрамов-Соммарива Д, Стайндл Г, Воннеманн М, Рыжова ЕГ, Русова ТВ и др. Клиническая эффективность и переносимость препарата Тонзилгон® Н при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у детей: неинтервенционное исследование в России. *РМЖ*. 2017;(5):350–358. Режим доступа: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-016-0020-9>.
Vavilova VP, Abramov-Sommariva D, Steindl G, Vonnemann M, Ryzhova EG, Rusova TV et al. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon® N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children: a non-interventional study in Russia. *RMJ*. 2017;(5):350–358. (In Russ.) Available at: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-016-0020-9>.
 25. Владимиров ТЮ, Фатенков ОВ, Соколова СЮ, Мартынова АБ. Особенности ведения пациентов с хроническим тонзиллитом при коморбидных состояниях. *Медицинский совет*. 2023;17(19):165–171. <https://doi.org/10.21518/ms2023-343>.
Vladimirova TY, Fatenkov OV, Sokolova SY, Martynova AB. Management peculiarities of patients with chronic tonsillitis in comorbid conditions. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):165–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-343>.
 26. Селькова ЕП, Оганесян АС, Гудова НВ, Ермилова НВ. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(3):10–12. Режим доступа: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_07000447228?page=12&rotate=0&theme=white.
Selkova EP, Oganasyan AS, Gudova NV, Ermilova NV. Comprehensive approach to the acute respiratory viral infections treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;(3):10–12. (In Russ.) Available at: https://viewer.rusneb.ru/ru/000199_000009_07000447228?page=12&rotate=0&theme=white.
 27. Коваленко ЛП, Шипаева ЕВ, Кольченко ИИ. Иммунокоррирующие свойства фитопрепарата Тонзилгон Н. *РМЖ. Иммунология*. 2008;16(25):1684–1687. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/>

- immunologiya/Immunokorrigiruyuschie_svoystva_fitopreparata_Tonzilgon_N.
- Kovalenko LP, Shipaeva EV, Kolchenko II. Immunocorrective properties of the herbal medicine Tonzilgon N. Breast cancer. *Immunologiya*. 2008;16(25):1684–1687. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/immunologiya/Immunokorrigiruyuschie_svoystva_fitopreparata_Tonzilgon_N.
28. Дронов ИА, Геппе НА, Колосова НГ, Великорецкая МД. Применение растительного лекарственного препарата комплексного действия в лечении рецидивирующего тонзиллофарингита у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(4):16–24. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-4-16-24>.
 - Dronov IA, Geppe NA, Kolosova NG, Velikoretskaya MD. A combination herbal medicine in the treatment of children with recurrent tonsillopharyngitis. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(4):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-4-16-24>.
 29. Бойко НВ, Калинин МИ, Горшкова ГИ. Консервативное лечение хронического тонзиллита. *Детская оториноларингология*. 2012;(3):22–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rcgtkr>.
 - Boyko NV, Kalinkina MI, Gorshkova GI. Conservative treatment of chronic tonsillitis. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(3):22–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rcgtkr>.
 30. Дроздова МВ, Рязанцев СВ. Опыт применения препарата Тонзилгон Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. *Российская оториноларингология*. 2016;(5):120–125. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
 - Drozдова MV, Ryzantsev SV. The experience of administration of the preparation tonsilgon n in treatment of chronic tonsillitis in sickly children. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2016;(5):120–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2016-5-120-125>.
 31. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
 32. Калюжин ОБ. *Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия*. М.: Медицинское информационное агентство; 2014. 144 с. Режим доступа: <https://piratebooks.ru/threads/ostrie-respiratornie-virusnie-infekcii-sovremennye-vizovi-protivovirusnyyotvet-immunoproflaktika-i-immunoterapiya.250209>.
 33. Wronski S, Dannenmaier J, Schild S, Macke O, Müller L, Burmeister Y et al. Engstol reduces onset of experimental respiratory syncytial virus-induced respiratory inflammation in mice by modulating macrophage phagocytic capacity. *PLoS ONE*. 2018;13(4):e0195822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195822>.
 34. Дрынов ГИ, Иванюшина ОК, Дьякова ФН. Профилактика и терапия респираторных инфекций при проведении курса специфической иммунотерапии. *Лечащий врач*. 2001;(3):45–47. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2001/03/4528623>.
 - Drynov GI, Ivanyushina OK, Dyakova FN. Prevention and therapy of respiratory infections during a course of specific immunotherapy. *Lechaschi Vrach*. 2001;(3):45–47. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2001/03/4528623>.
 35. Дрынов ГИ, Иванюшина ОК, Дьякова ФН. Результаты лечения детей с хроническим тонзиллитом препаратом Тонзилгон Н. *Детский доктор*. 2001;(1):67–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/10974>.
 - Drynov GI, Ivanyushina OK, Dyakova FN. Results of treatment of children with chronic tonsillitis with the drug Tonzilgon N. *Children's Doctor*. 2001;(1):67–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/10974>.
 36. Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ, Дубовец НФ. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(4):37–41. <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.180133>.
 - Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV, Maykova ID, Svintsitskaya VI, Dubovets NF. On the issue of rational therapy of acute respiratory infections in children in conditions of growing antibiotic resistance. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(4):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/24138460.2018.4.180133>.
 37. Hostanska K, Melzer J, Amon A, Saller R. Suppression of interleukin (IL)-8 and human beta defensin-2 secretion in LPS-and/or IL-1 β -stimulated airway epithelial A549 cells by a herbal formulation against respiratory infections (BNO 1030). *J Ethnopharmacol*. 2011;134:228–233. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.12.006>.
 38. Berger T. Tolerability and efficacy of a herbal combination preparation in children and adolescents with recurrent infections of the upper respiratory tract. *MMW-Fortschr Med*. 2008;150:85–90. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18712128>.
 39. Pahl A. Imupret modulates the innate and adaptive immune system parameters in vitro. *Planta Med*. 2009;75:PJ200. Available at: https://www.researchgate.net/publication/247474457_Imupret_modulates_the_innate_and_adaptive_immune_system_parameters_in_vitro.
 40. Ковальчук ЛВ. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 640 с. Режим доступа: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970422410.html>.
 41. Шабалдина ЕВ, Кутенкова НЕ, Шабалдин АВ, Тихонюк ВП, Лисаченко ГВ. Особенности иммунного и цитокинового статусов у детей с гипертрофией лимфоидного глоточного кольца и сопутствующей аллергией к инфекционным антигенам. *Российская оториноларингология*. 2012;(2):118–123. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunnogo-i-tsitokinovogo-statusov-u-detey-s-gipertrofiey-limfoidnogo-glotochnogo-koltsa-i-soputstvuyushey-allergiej-k/viewer>.
 - Shabaldina EV, Kutenkova NE, Shabaldin AV, Tihonjuk VP, Lisachenko GV. Singularities of immune status and of status of cytokines at children with hypertrophy of lymphoid pharyngeal ring and with an accompanying allergy to infectious antigens. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(2):118–123. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-immunnogo-i-tsitokinovogo-statusov-u-detey-s-gipertrofiey-limfoidnogo-glotochnogo-koltsa-i-soputstvuyushey-allergiej-k/viewer>.
 42. Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(2):100–108. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
 - Baranov AA, Lobzin YuV, Namazova-Baranova LS, Tatochenko VK, Uskov AN, Kulichenko TV et al. Acute Respiratory Viral Infection in Children: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(2):100–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i2.1724>.
 43. Летифов ГМ, Бойко НВ, Ким АС, Стагниева ИВ. Оценка эффективности лечения острого тонзиллофарингита при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(4):168–172. Режим доступа: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=365§ion=5294>.
 - Letifov GM, Boyko NV, Kim AS, Stagnieva IV. Evaluation of the effectiveness of treatment of acute tonsillopharyngitis in acute respiratory viral infections in children. *Pediatriya – Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018;97(4):168–172. (In Russ.) Available at: <https://pediatrajournal.ru/archive?show=365§ion=5294>.
 44. Гуров АВ, Мужичкова АВ, Келеметов АА. Актуальные вопросы лечения хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2021;(6):67–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
 - Gurov AV, Muzhichkova AV, Kelemetov AA. Topical issues in the treatment of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):67–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-67-73>.
 45. Летифов ГМ, Чеботарева ЮЮ, Колодяжная ЕГ. Особенности формирования репродуктивной системы и гормонального статуса у девушек 16–18 лет, страдающих хроническим пиелонефритом. *Нефрология*. 2014;18(5):59–62. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/49>.
 - Letifov GM, Chebotareva YuYu, Kolodyazhnaya EG. Special aspects of reproductive system and hormonal status development in adolescents girls with chronic pyelonephritis. *Nephrology*. 2014;18(5):59–62. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/49>.
 46. Артюшкин СА, Еремина НВ, Рязанцев СВ, Карнеева ОБ, Крюков АИ, Кунельская НЛ и др. *Хронический тонзиллит: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: <https://legalsacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-khronicheskii-tonzillit-utv-minzdravom-rossii>.
 47. Геппе НА, Горелов АВ, Козлова ЛВ, Кондрюина ЕГ, Малахов АБ. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с. Режим доступа: <https://ph.medcompro.ru/wp-content/uploads/2021/05/OIDP-verstka-05.11-1-15-1.pdf>.
 48. Селимзянова ЛР, Вишнева ЕА, Федосеенко МВ, Промыслова ЕА. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(5):488–493. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1645>.
 - Selimzyanova LR, Vishneva EA, Fedoseenko MV, Promyslova EA. Phytotherapy: Present State of the Issue. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(5):488–493. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i5.1645>.
 49. Промыслова ЕА, Селимзянова ЛР, Вишнева ЕА. Диагностика и терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: современные рекомендации. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(6):10–14. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-ostrogo-streptokokkovogo-tonzillofaringita-sovremennye-rekomendatsii/viewer>.
 - Promyslova EA, Selimzyanova LR, Vishneva EA. Diagnosis and therapy of acute streptococcal tonsillopharyngitis: modern recommendations. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(6):10–14. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-ostrogo-streptokokkovogo-tonzillofaringita-sovremennye-rekomendatsii/viewer>.

- <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-terapiya-ostrogo-streptokokkovogo-tonzillofaringita-sovremennye-rekomendatsii/viewer>.
50. Тюменев АВ, Шабалдина ЕВ, Шабалдин АВ, Симбирцев АС, Рязанцев СВ. *Способ определения провоспалительных и проаллергических интерлейкинов в назальном секрете у детей раннего и дошкольного возраста для диагностики этиологии рецидивирующих острых ринофарингитов и аденоидитов*. Патент RU 2013146333, 20.07.2015. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000224_000128_2013146333_20150427_A_RU.
 51. Кореньюк ЕС. Нарушения микробиоты дыхательных путей у детей с респираторными заболеваниями (обзор литературы). *Здоровье ребенка*. 2018;13(5):506–514. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141569>.
Korennyuk ES. Disturbances of the respiratory tract microbiota in children with respiratory diseases (literature review). *Child's Health*. 2018;13(5):506–514. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.13.5.2018.141569>.
 52. Гуров АВ, Юшкина МА. Возможности применения препарата Тонзилгон® Н в комплексной терапии хронического тонзиллита. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000027>.
Gurov AV, Yushkina MA. Opportunities of Tonsilgon® N use in complex treatment of chronic tonsillitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.000027>.
 53. Пальчун ВТ (ред.). *Воспалительные заболевания глотки*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012. 288 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421437.html>.
 54. Пальчун ВТ, Магомедов ММ, Лучихин ЛА. *Оториноларингология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 584 с. Режим доступа: <https://www.geotar.ru/lots/NF0000687.html>.
 55. Блоцкий А.А., Антипенко В.В. Роль тонзиллэктомии у больных с декомпенсированной формой хронического тонзиллита и сопряженными с ним заболеваниями. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(2):58–68. Режим доступа: https://journals.eco-vector.com/2310-3825/issue/view/issue/8865/pdf_9.
Blotsky AA, Antipenko VV. Role of tonsillectomy for patients with decompensated form of chronic tonsillitis and diseases connected with it. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2020;26(2):58–68. (In Russ.) Available at: https://journals.eco-vector.com/2310-3825/issue/view/issue/8865/pdf_9.
 56. Пискунов ВС, Никитин НА. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н в комплексном лечении хронического тонзиллита с промыванием небных миндалин у взрослых. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95011>.
https://doi.org/10.26442/2075-1753_20.3.48-52.
Piskunov VS, Nikitin NA. Experience of the usage of Tonsilgon® N in the complex treatment of chronic tonsillitis with irrigations of palatine tonsils in adults. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):48–52. (In Russ.) Available at: <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/95011>.
 57. Стагниева ИВ, Бойко НВ, Ким АС, Быкова ВВ. Распространенность паратонзиллярных абсцессов у детей. *Российская оториноларингология*. 2019;18(3):54–58. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-54-58>.
Stagnieva IV, Boyko NV, Kim AS, Bykova VV. The prevalence of peritonsillar abscesses in children. *Russian Otorhinolaryngology*. 2019;18(3):54–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-3-54-58>.
 58. Krouse JH, Altman KW. Rhinogenic laryngitis, cough and the unified airway. *Otolaryngol Clin North Am*. 2010;43(1):111–121. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.11.005>.
 59. Иванов ВА, Шараров НВ, Заплатников АЛ. Состояние здоровья часто болеющих детей и повышение эффективности их санаторного оздоровления. *РМЖ*. 2007;(21):1559. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sostoyanie_zdorovyya_chasto_boyuschiy_detey_i_povyshenie_effektivnosti_ih_sanatornogo_ozdorovleniya/.
Ivanov VA, Shararov NV, Zaplatnikov AL. The health status of frequently ill children and increasing the effectiveness of their sanatorium rehabilitation. *RMJ*. 2007;(21):1559 (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Sostoyanie_zdorovyya_chasto_boyuschiy_detey_i_povyshenie_effektivnosti_ih_sanatornogo_ozdorovleniya/.
 60. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АН, Никифорова АН, Сивохин ДА. Эффективность растительных лекарственных препаратов при лечении острых респираторных инфекций в реальной клинической практике. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):579–587. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201944>.
Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AN, Nikiforova AN, Sivokhin DA. Efficacy of herbal medicines in the treatment of acute respiratory infections in real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):579–587. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201944>.
 61. Фирсова ИВ, Михальченко ВФ, Попова АН, Крайнов СВ. Применение септолете и тонзилгона при местном лечении воспалительных заболеваний пародонта. *Лекарственный вестник*. 2016;10(4):6–11. Режим доступа: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1484050760-drugs-bulletin-2016-4-2815.pdf>.
Firsova IV, Mikhachenko VF, Popova AN, Krainov SV. The use of septelete and tonsilgon in the local treatment of inflammatory periodontal diseases. *Lekarstvennyi Vestnik*. 2016;10(4):6–11. (In Russ.) Available at: <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1484050760-drugs-bulletin-2016-4-2815.pdf>.
 62. Хадыева МН, Блашкова СЛ, Галиуллин АН. Распространенность заболеваний пародонта у детей до 6 лет в Республике Татарстан, в зависимости от возраста и типа семьи ребенка. *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2023;23(4):361–370. <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-659>.
Khadyeva MN, Blashkova SL, Galiullin AN. Prevalence of periodontal diseases in children under 6 years old in the Republic of Tatarstan: impact of age and family structure. *Pediatric Dentistry and Dental Prophylaxis*. 2023;23(4):361–370. (In Russ.) <https://doi.org/10.33925/1683-3031-2023-659>.
 63. Фирсова ИВ, Михальченко ВФ, Михальченко ДВ. Врачебная тактика при диагностике предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2013;10(1):3–6. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118454r>.
Firsova IV, Mikhachenko VF, Mikhachenko DV. Approach to the patient in the diagnosis of precancerous lesions of the mucous membranes of the mouth and vermillion border. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2013;10(1):3–6. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/118454r>.
 64. Барера ГМ (ред.). *Пародонтология*. М.: МЕДпресс-информ; 2014. 548 с. Режим доступа: <https://book-med.ru/products/18959822>.
 65. Еловицова ТМ. *Арифметика пародонтологии: Ручные инструменты в пародонтологии*. М.: МЕДпресс-информ; 2006. 80 с. Режим доступа: <https://www.fb2portal.ru/stomatologiya/arifmetika-parodontologii>.
 66. Сетдигова НХ, Латышева ТВ. Применение иммуномодуляторов в общеклинической практике. *Доктор.Ру*. 2010;(2):9–13. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-immunomodulyatorov-v-obscheklinicheskoy-praktike/viewer>.
Setdikova NK, Latysheva TV. Immunomodulators in clinical practice. *Doktor.Ru*. 2010;(2):9–13. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-immunomodulyatorov-v-obscheklinicheskoy-praktike/viewer>.
 67. Жулев ЕН, Круглова НВ, Кочубейник АВ. *Лечение заболеваний пародонта*. Н. Новгород: Изд-во НижГМА; 2016. 162 с. Режим доступа: <https://e.lanbook.com/book/240449>.
 68. Ковалевский АМ. *Лечение пародонтита: практическое руководство*. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 160 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/stomatologija/zabolewaniya-parodonta/104776-detail>.
 69. Фирсова ИВ, Михальченко ВФ. Социально-психологические аспекты комплаентности пациентов в стоматологической практике. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2007;4(2):3–9. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/139955>.
Firsova IV, Mikhachenko VF. Social and psychological aspects of patient compliance in dental practice. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2007;4(2):3–9. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/1994-9480/article/view/139955>.
 70. Ушаков РВ, Царев ВН. *Местное антимикробное лечение в стоматологии*. М.: Медицинское информационное агентство; 2004. 136 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/stomatologija/polezno-kazhdomu-stomatologu/100838-detail>.
 71. Ценов ЛМ, Николаев АИ, Нестерова ММ, Ценова ЕЛ. Патогенетические особенности формирования хронической воспалительной патологии пародонта (обзор). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2018;17(3):206–214. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ybjnqd>.
Tsepov LM, Nikolaev AI, Nesterova MM, Tsepova EL. Pathogenetic features of chronic periodontal pathology development (review). *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2018;17(3):206–214. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ybjnqd>.
 72. Kotas ME, Medzhitov R. Homeostasis, Inflammation and disease susceptibility. *Cell*. 2015;160(5):816–827. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.010>.
 73. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420(6917):846–852. <https://doi.org/10.1038/nature0132075>.
 74. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010;140(6):871–882. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.02.029>.
 75. McDade TW. Early environments and the ecology of inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(Suppl.):17281–17288. <https://doi.org/10.1073/pnas.1202244109>.
 76. Itoh M, Suganami T, Hachiya R, Ogawa Y. Adipose tissue remodeling as homeostatic inflammation. *Int J Inflamm*. 2011;2011:720926. <https://doi.org/10.4061/2011/720926>.

77. Mann CJ, Perdiguer E, Kharraz Y, Aguilar S, Pessina P, Serrano A, Muñoz-Cánoves P et al. Aberrant repair and fibrosis development in skeletal muscle. *Skelet Muscle*. 2011;1(1):21. Available at: <https://skeletal-musclejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2044-5040-1-21>.
78. Serrano AL, Mann CJ, Vidal B, Ardite E, Perdiguer E, Muñoz-Cánoves P. Cellular and molecular mechanisms regulating fibrosis in skeletal muscle repair and disease. *Curr Top Dev Biol*. 2011;96:167–201. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385940-2.00007-3>.
79. Holt AP, Salmon M, Buckley CD, Adams DH. Immune interactions in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2008;12(4):861–882. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2008.07.002>.
80. Смит А. Биорегуляционная медицина: практические аспекты. *Фармация*. 2017;66(1):42–47. Режим доступа: <https://pharmaciyajournal.ru/ru/25419218-2017-01-10>.
- Smith A. Bioregulatory medicine: practical aspects. *Pharmacy*. 2017;66(1):42–47. (In Russ.) Available at: <https://pharmaciyajournal.ru/ru/25419218-2017-01-10>.
81. Ревякина ВА, Астафьева НГ, Геппе НА, Калужин ОВ. Обновленный согласительный документ ПРИМА в помощь практикующему врачу. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):109–112. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200992>.
- Reviakina VA, Astafeva NG, Geppe NA, Kaliuzhin OV. Updated PRIMA consensus document to assist the practicing physician. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):109–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200992>.
82. Hoefakker S, van Erve E, Deen C. Immuno-histochemical defection of cotelocalising cytotoxic and antibodyproducing cells in the extrafollicular ared of human palatine tonsils. *Clin Exp Immunol*. 1993;93(2):223–228. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1993.tb07970.x>.
83. Пальчун ВТ (ред.). *Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 224 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970434741.html>.
84. Сутовская ДВ, Бурулцкая АВ. Сочетанное применение физиофакторов и фитотерапии в восстановительном лечении часто болеющих детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;(4):128–134. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-128-134>.
- Sutovskai DV, Burlutskaia AV. Combination of physiological factors and herbal therapy in rehabilitation treatment of often painful children. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;(4):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-4-128-134>.
85. Фазылов ВХ, Ситников ИГ, Силина ЕВ, Шевченко СБ, Можина ЛН, Замятин ЛЛ и др. Лечение больных ОРВИ и гриппом в повседневной клинической практике (результаты многоцентрового международного наблюдательного исследования FLU-EE). *Терапевтический архив*. 2016;88(11):68–75. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881168-75>.
- Fazylov VKh, Sitnikov IG, Silina EV, Shevchenko SB, Mzhina LN, Zamyatina LL et al. Treatment for acute respiratory viral infection and influenza in daily clinical practice: Results of the multicenter international observational FLU-EE study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(11):68–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881168-75>.
86. Arztebl D. Phytopharmaka: Besonders für Kinder geeignet. *Deutsches Ärzteblatt*. 2002;99(23):A-1614/B-1260/C-1121. Available at: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/31909/Phytopharmaka-Besonders-fuer-Kinder-geeignet>.
87. Гаращенко ТИ, Селькова ЕП, Карнеева ОВ, Гаращенко МВ, Оганесян АС. Биорегуляционная терапия в лечении и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2020;(18):32–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
- Garashchenko TI, Selkova EP, Karneeva OV, Garashchenko MV, Oganesyans AS. Bioregulatory therapy in the treatment and prevention of upper respiratory tract diseases in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):32–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-32-41>.
88. Ahn AC, Tewari M, Poon C-S, Phillips RS. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med*. 2006;3(7):e209. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030209>.
89. Chovatiya R, Medzhitov R. Stress, inflammation, and defense of homeostasis. *Mol Cell*. 2014;54(2):281–288. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.03.030>.
90. Mc Chesney JD, Venkataraman SK, Henri JT. Plant natural products: Back to the future or into extinction? *Phytochemistry*. 2007;68(14):2015–2022. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.04.032>.
91. Белов ВА, Карпова ЕП. Возможности восстановления адаптационного потенциала небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;(1):43–48. <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202796>.
- Belov VA, Karpova EP. Recoverability of the adaptive potential of the tonsils in chronic tonsillitis. A Review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;(1):43–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.1.202796>.
92. Крюков АИ, Кунельская НЛ, Царапкин ГЮ, Изотова ГН, Товмасыян АС, Лучшева ЮВ. Изучение эффективности и безопасности препарата Тонзилгон® Н в лечении хронического тонзиллита. *Медицинский совет*. 2016;(17):42–44. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-42-44>.
- Kryukov AI, Kunelskaya NL, Tsarapkin GY, Izotova GN, Tovmasyan AS, Luchsheva YV. The study of the efficacy and safety of Tonsilgon® N in the treatment of chronic pharyngitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;17:42–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-42-44>.
93. Мальцева ГС, Дроздова МВ, Рязанцев СВ, Захарова ГП, Безшапочный СБ. Тактика консервативного лечения хронического аденоидита у детей. *Вестник оториноларингологии*. 2019;84(2):36–39. <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>.
- Mal'tseva GS, Drozdova MV, Ryzantsev SV, Zakharova GP, Bezshapochnyi SB. Tactics of conservative treatment of chronic adenoiditis in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2019;84(2):36–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20198402136>.
94. Chethana R, Devan PP, Sushmitha K. The Role of Oxidants and Antioxidants in Chronic Tonsillitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl. 3): 5269–5274. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02087-2>.
95. Климова ИИ, Баженов ДВ. Эффективность препарата Тонзилгон Н в лечении детей с хроническим аденоидитом. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(2):75–78. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014217>.
- Klimova II, Bazhenov DV. The effectiveness of a herbal preparation Tonsilgon N for the treatment of the children presenting with chronic adenoiditis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(2):75–78. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/2/030042-46682014217>.
96. Шульдяков АА, Ляпина ЕП (ред.). *Дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с синдромом тонзиллита*. Саратов; 2018. 108 с. Режим доступа: <http://old.sgmu.ru/edu/learn/ordin/covid19/files/6.pdf>.
97. Солдатский ЮЛ. Заболевания гортани. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):20–25. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/871>.
- Soldatsky YuL. Larynx diseases. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/871>.
98. Вавилова ВП, Вавилова ТА, Черкаева АХ. Рецидивирующие острые респираторные инфекции у детей: эффективность и безопасность фитотерапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(5):605–608. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463>.
- Vavilova VP, Vavilova TA, Cherkayeva AK. Recurrent Acute Respiratory Infections in Children: Effectiveness and Safety of Phytotherapy. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):605–608. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1463>.
99. Ammendola A. Effectiveness and tolerability of Tonsilgon N in the treatment of recurrent upper respiratory tract infections in children. Bonn, Germany; 2015. 21 p. Available at: <https://doclinika.ru/wp-content/uploads/2015/10/Abstr.pdf>.
100. Васяева АА, Арефьева НА. Иммуноterapia при хронических фарингитах: показания, результаты. *РМЖ*. 2010;30(18):1864–1869. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/immunoterapiya_pri_hronicheskikh_faringitah_pokazaniya_rezulyaty/.
- Vasyaeva AA, Arefieva NA. Immunotherapy for chronic pharyngitis: indications, results. *RMJ*. 2010;30(18):1864–1869. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/immunoterapiya_pri_hronicheskikh_faringitah_pokazaniya_rezulyaty/.
101. Гаращенко МВ. Фитопрепараты в профилактике острых респираторных заболеваний у детей. *Эффективная фармакотерапия. Педиатрия*. 2011;(5):52–54. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/fitopreparaty_v_profilaktike_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.
- Garashchenko MV. Herbal medicines in the prevention of acute respiratory diseases in children. *Effective Pharmacotherapy. Pediatrics*. 2011;(5):52–54. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/fitopreparaty_v_profilaktike_ostrykh_respiratornykh_zabolevaniy_u_detey.html.
102. Холодова ИН, Сырцева ТН, Холодов ДИ. Профилактика и лечение ОРВИ – комплексный подход. *Медицинский совет*. 2019;(2):61–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-61-67>.
- Kholodova IN, Syrieva TN, Kholodov DI. An integrated approach to the prevention and treatment of ARI. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):61–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-61-67>.
103. Naber KG, Apolikhin O, Kozlov V, Kennedy D. Review of the Phytoneering Research & Experience Summit (PRES) 2019 "building bridges between nature's healing potential and evidence-based medicine – 20 years of phytoneering". *Clin Phytosci*. 2020;6. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-0155-6>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина

Концепция и дизайн исследования – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина

Написание текста – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, Х.М. Вахитов, А.М. Закиров, А.Г. Кадриев, А.И. Ключкина

Сбор и обработка материала – Э.Л. Рашитова, А.И. Ключкина, А.А. Кадриев, И.А. Шерифова

Обзор литературы – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова, А.М. Закиров, А.И. Ключкина, А.А. Кадриев, И.А. Шерифова

Анализ материала – А.М. Закирова, Х.М. Вахитов, Т.Б. Мороз, А.М. Закиров, А.Г. Кадриев

Статистическая обработка – А.М. Закирова, Э.Л. Рашитова

Редактирование – А.М. Закирова, Х.М. Вахитов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.М. Закирова, Т.Б. Мороз, Р.А. Файзуллина, Х.М. Вахитов, А.М. Закиров, Э.Л. Рашитова, А.Г. Кадриев, А.И. Ключкина, А.А. Кадриев, И.А. Шерифова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina

Study concept and design – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina

Text development – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Khakim M. Vakhitov, Azat M. Zakirov, Albert G. Kadriev, Anastasia I. Klyushkina

Collection and processing of material – Elina L. Rashitova, Albert G. Kadriev, Anastasia I. Klyushkina, Amir A. Kadriev, Irida A. Sherifova

Literature review – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova, Azat M. Zakirov, Anastasia I. Klyushkina, Amir A. Kadriev, Irida A. Sherifova

Material analysis – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Khakim M. Vakhitov, Azat M. Zakirov, Albert G. Kadriev

Statistical processing – Alfiya M. Zakirova, Elina L. Rashitova

Editing – Alfiya M. Zakirova, Rezeda A. Faizullina, Khakim M. Vakhitov

Approval of the final version of the article – Alfiya M. Zakirova, Tatiana B. Moroz, Rezeda A. Faizullina, Khakim M. Vakhitov, Azat M. Zakirov, Elina L. Rashitova, Albert G. Kadriev, Anastasia I. Klyushkina, Amir A. Kadriev, Irida A. Sherifova

Информация об авторах:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, врач-педиатр высшей квалификационной категории, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; врач-педиатр по неотложной помощи детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18 имени профессора К.Ш. Зыятдинова; 420079, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsqb18@mail.ru

Файзуллина Резеда Абдулахатовна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru

Закиров Азат Мидхатович, врач-хирург высшей квалификационной категории, Центр экстренной медицины, Городская клиническая больница №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>; Zakirov19771@mail.ru

Рашитова Элина Ленаровна, врач-ординатор гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Кадриев Альберт Гамилиевич, к.м.н., доцент кафедры детской хирургии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Ключкина Анастасия Ивановна, врач-ординатор неонатолог, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Кадриев Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Шерифова Ираида Артуровна, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0004-2643-4576>; iraidasherifova16@mail.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pediatrician for Emergency Care at the Children's Hospital of the State Autonomous Healthcare Institution of Central City Clinical Hospital No. 18 named after prof. K.Sh. Zyatdinova; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head of Children's Hospital of Central City Clinical Hospital No. 18 named after prof. K.Sh. Zyatdinova; 2a, Sorge St., Kazan, 420079, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsqb18@mail.ru

Rezeda A. Faizullina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>; r868@mail.ru

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pediatrician of the Highest Qualification Category, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru

Azat M. Zakirov, Surgeon of the Highest Qualification Category, Emergency Medicine Center, State Autonomous Healthcare Institution City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov of Kazan; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>; Zakirov19771@mail.ru

Elina L. Rashitova, Resident Hematologist, National Medical Research Center for Children's Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Albert G. Kadriev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Surgery, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6895-4036>; albertka@bk.ru

Anastasia I. Klyushkina, Resident Neonatologist, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0846-9842>; nastashik@gmail.com

Amir A. Kadriev, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levis2929@mail.ru

Iraida A. Sherifova, Student of the Pediatric Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-2643-4576>; iraidasherifova16@mail.ru

Неаллергические хронические риниты у детей: что мы знаем о влиянии триггерных факторов на течение заболевания?

Д.А. Тулупов^{1,2✉}, tulupov-rmapo@yandex.ru, Е.П. Карпова¹, О.Г. Наумов^{1,2}, В.А. Белов^{1,3}, И.В. Зябкин^{1,4}, В.А. Грабовская²

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15

³ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁴ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

Резюме

В статье уделено внимание проблеме неаллергического ринита. Неаллергические хронические риниты – это собирательный диагноз для всех остальных фенотипов хронических ринитов, имеющих различную этиологию и патогенез, не связанные с аллергическим и инфекционным воспалением, но перманентно или периодически проявляющихся схожими клиническими симптомами: заложенностью носа, передней и задней ринореей, чиханием/зудом в полости носа. Результаты последних исследований по эпидемиологии неаллергических хронических ринитов в общей популяции свидетельствуют, что данной патологией страдает от 10,9 до 28% людей. По мнению экспертов Российского общества ринологов, в России насчитывается около 100 тыс. пациентов с установленным диагнозом «вазомоторный ринит». Не подвергается сомнению тезис, что хроническими ринитами болеют преимущественно взрослые люди, хотя заболевание может отмечаться и у детей. Подробно описаны триггерные факторы при ринологической патологии, а именно: низкомолекулярные вещества с молекулярной массой менее 5 килодальтон (кДа), которые провоцируют неаллергические воспалительные реакции со стороны слизистой оболочки полости носа или поддерживают текущий воспалительный процесс. Уделено внимание основным механизмам минимизации их воздействия, особенно в педиатрической практике, концентрируется внимание на регулярном использовании средств ирригационно-элиминационной терапии. Орошение полости носа приводит к снижению количества антигенных структур и молекул триггеров, попадающих на слизистую оболочку полости носа при дыхании. На сегодняшний день ирригационно-элиминационная терапия соляными растворами является неотъемлемой частью терапии воспалительной ринологической патологии, что нашло отражение в ряде национальных клинических рекомендаций и международных согласительных документов. Однако исследования, посвященные применению ирригационно-элиминационной терапии при неаллергическом хроническом рините, единичны.

Ключевые слова: неаллергический ринит, фенотипы, симптомы, профилактика, ирригационно-элиминационная терапия

Для цитирования: Тулупов ДА, Карпова ЕП, Наумов ОГ, Белов ВА, Зябкин ИВ, Грабовская ВА. Неаллергические хронические риниты у детей: что мы знаем о влиянии триггерных факторов на течение заболевания? *Медицинский совет.* 2025;19(1):54–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-010>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Non-allergic chronic rhinitis in children: What can we know of the influence of trigger factors on the course of the disease?

Denis A. Tulupov^{1,2✉}, tulupov-rmapo@yandex.ru, Elena P. Karpova¹, Oleg G. Naumov^{1,2}, Vladimir A. Belov^{1,3}, Ilya V. Ziabkin^{1,4}, Vera A. Grabovskaya²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia

³ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁴ Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

Abstract

The article focuses on the issue of non-allergic rhinitis. Non-allergic chronic rhinitis is an umbrella diagnosis and contains all other chronic rhinitis phenotypes of different aetiology and pathogenesis, which are not associated with allergic and infectious inflammation, but are permanently or periodically manifested by similar clinical symptoms: nasal congestion,

anterior and posterior rhinorrhoea, sneezing/itching in the nasal cavity. The recent studies on the epidemiology of non-allergic chronic rhinitis in the general population show that 10.9% to 28% people have this disorder. In Russia, there are about 100,000 patients diagnosed with vasomotor rhinitis according to the Russian rhinologic society experts' opinion. Not questioning the statement that the chronic rhinitis mainly affects adults, we however can observe this disease in children. The trigger factors of rhinitis are described in detail as follows: low-molecular substances with molecular weights of <5 kilodalton (kDa), which provoke non-allergic inflammatory reactions of the mucous membrane of the nasal cavity or contribute to the current inflammatory process. The attention is also paid to the primary mechanisms minimizing the influence of these factors, especially in paediatric practice, focusing on the regular use of irrigation and elimination therapy. The nasal cavity irrigation results in reduced number of antigenic structures and trigger molecules that enter the nasal cavity and come in contact with the mucus membranes when you breathe. Today, the irrigation and elimination therapy with saline solutions is an integral part of the therapy for healing the inflammatory rhinological disorder, which is reflected in some national clinical guidelines and international consensus documents. However, the studies on the use of irrigation and elimination therapy in non-allergic chronic rhinitis are rare.

Keywords: non-allergic rhinitis, phenotypes, symptoms, prevention, irrigation and elimination therapy

For citation: Tulupov DA, Karpova EP, Naumov OG, Belov VA, Zybkin IV, Grabovskaya VA. Non-allergic chronic rhinitis in children: What can we know of the influence of trigger factors on the course of the disease? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-010>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические риниты – группа весьма распространенных заболеваний. Наиболее распространенный и хорошо изученный фенотип хронических ринитов как у детей, так и у взрослых – это аллергический ринит, которым страдают от 10 до 24% людей в общей популяции в России [1]. Неаллергические хронические риниты (НАР) – это собирательный диагноз для всех остальных фенотипов хронических ринитов, имеющих различную этиологию и патогенез, не связанные с аллергическим и инфекционным воспалением, но перманентно или периодически проявляющихся схожими клиническими симптомами: заложенностью носа, передней и задней ринореей, чиханием/зудом в полости носа.

Для практической деятельности врача большинство экспертов настаивают на выделении основных фенотипов (клинико-анамнестических особенностей течения заболевания) НАР [2–5]:

- ринит пожилых (старческий ринит);
- профессиональный ринит (включая ринит курильщика как отдельный подвид профессионального ринита);
- лекарственно-индуцированный ринит;
- медикаментозный ринит (выделен в отдельный фенотип из лекарственно-индуцированного ринита);
- гормональный ринит (включая ринит беременных как отдельный подвид гормонального ринита);
- вкусовой ринит (включая ринит, индуцированный приемом алкоголя, как отдельный подвид вкусового ринита);
- неаллергический ринит с эозинофильным синдромом (NARES);
- вазомоторный ринит (синонимы: идиопатический ринит или неаллергическая ринопатия);
- атрофический ринит (первичный и вторичный, включая синдром пустого носа).

Однако в реальной практике далеко не всегда отдельный взятый пациент четко подходит под один из фенотипов

хронических ринитов. По данным последних исследований, около 20% пациентов с хроническим ринитом признаются врачами как неклассифицируемые или их относят к смешанному фенотипу ринитов [3, 6, 7].

Результаты последних исследований по эпидемиологии НАР в общей популяции свидетельствуют, что данной патологией страдает от 10,9 до 28% людей [6, 7]. По мнению экспертов Российского общества ринологов, в России насчитывается около 100 тыс. пациентов с установленным диагнозом «вазомоторный ринит» [8]. Не подвергается сомнению тезис, что хроническими ринитами болеют преимущественно взрослые люди, хотя заболевание может отмечаться и у детей. Многие фенотипы НАР, часто встречающиеся во взрослом возрасте, не встречаются в педиатрической практике. Так, дети по определению не могут страдать старческим ринитом, единичны в педиатрической практике случаи профессионального ринита, вкусового ринита, ринита беременных, лекарственного ринита и неаллергического эозинофильного ринита. Наиболее часто дети сталкиваются с проблемой медикаментозного ринита и вазомоторного ринита (неаллергической ринопатией), несколько реже – с различными формами гормональных ринитов [9].

Условно авторы последних согласительных документов по проблеме хронического ринита предлагают выделять два основных эндотипа (этиопатогенеза) НАР: воспалительный и нейрогенный. Состояния воспалительного эндотипа характеризуются непосредственно воспалительной реакцией слизистой оболочки полости носа. При нейрогенном эндотипе основу патогенеза составляет нарушение работы вегетативной нервной системы и дисбаланс ряда биологически активных веществ, определяющих регуляцию тонуса сосудов и работу секреторных желез слизистой оболочки полости носа. В повседневной практике у большинства пациентов с НАР патогенез не представлен каким-то одним эндотипом, а достаточно сложен и, помимо главного патогенетического механизма, имеет

второстепенные факторы, также влияющие на особенности течения и клинические проявления. Во многом это обуславливает сложности с прогнозированием результатов лечения конкретного эпизода заболевания [5–10]. Обобщает все формы хронических ринитов (за исключением атрофического ринита) наличие гиперреактивности слизистой оболочки полости носа к воздействию внешних неспецифических триггеров, хотя и в меньшей степени по сравнению с аллергическим ринитом [11].

ЧТО ТАКОЕ ТРИГГЕРНЫЕ ФАКТОРЫ?

Триггерные факторы при ринологической патологии – это обычно низкомолекулярные вещества с молекулярной массой менее 5 килодальтон (кДа), которые провоцируют неаллергические воспалительные реакции со стороны слизистой оболочки полости носа или поддерживают текущий воспалительный процесс. Основными представителями данных веществ являются табачный дым, вещества выхлопных газов (диоксид азота (NO_2), диоксид серы (SO_2), сажа, бензпирен), бензол, формальдегиды, персульфаты, тальк, аммиак и некоторые другие местнораздражающие вещества. Воздействие вышеперечисленных веществ может быть связано как с добровольной профессиональной деятельностью человека, что при длительной экспозиции на слизистую оболочку носа формирует клинику так называемого профессионального ринита, так и являться результатом пассивного воздействия на организм в условиях высокого уровня загрязненности окружающей среды, что наиболее актуально для детской популяции. По данным многочисленных исследований, организм ребенка в условиях мегаполисов и промышленных городов, даже вне условия пребывания на территории какого-либо производства, через вдыхаемый воздух все равно подвергается воздействию техногенных триггеров, что повышает риск развития хронической респираторной патологии, в том числе хронических ринитов: аллергического ринита и НАР [5, 12–16]. Вещества выхлопных газов (в первую очередь диоксид азота и сажа), озон, вещества с молекулярной массой менее 2,5 кДа являются неизбежным следствием технологических условий существования современных городов, где в той или иной степени постоянно используется автомобильный и общественный транспорт, ведутся строительные и ремонтные работы, работают тепло- и электростанции. Полностью исключить воздействие данных триггеров на организм городского жителя и людей, проживающих в ближайших пригородах, практически не представляется возможным [12].

Также в роли триггеров у пациентов с НАР могут выступать низкая и высокая температура воздуха, повышенная сухость воздуха и физическая нагрузка. Данные факторы могут как сами по себе влиять на слизистую оболочку полости носа, так и влиять на концентрацию и свойства техногенных триггеров [5, 12–16].

Отдельным и, возможно, наиболее значимым триггерным фактором для детей является воздействие табачного дыма. Данное воздействие может быть определено как непосредственно курением ребенка, что, к сожалению,

нередко встречается у пациентов подросткового возраста, так и являться следствием воздействия табачного дыма при курении людей из близкого окружения (пассивное курение). Воздействие табачного дыма является одной из наиболее распространенных, но регулируемых опасностей для здоровья детей, чья дыхательная и иммунная системы еще только формируются, а защитные механизмы относительно уязвимы. Несмотря на все меры по ограничению курения в общественных местах, по различным данным, 40–50% детей во всем мире регулярно подвергаются пассивному воздействию дыма в помещениях. Помимо анамнестических данных, определение воздействия табачного дыма на организм оценивают по повышению уровня биомаркера котинина (фармакологически активный метаболит никотина) в сыворотке крови. Механизм изменений слизистой оболочки полости носа под воздействием табачного дыма до конца не ясен. Доказано, что вещества табачного дыма по причине небольшой молекулярной массы не способны вызывать аллергическую сенсибилизацию слизистой оболочки полости носа, хотя для людей с аллергическим ринитом являются сильным триггером, усиливающим симптомы респираторной аллергии и НАР. В отношении НАР, помимо триггерного действия, описаны определенные механизмы нейрогенного воспаления слизистой оболочки полости носа при длительном воздействии табачного дыма, что послужило основанием, по мнению ряда экспертов, для выделения «ринита курильщиков» в качестве отдельного фенотипа НАР. Длительное воздействие табачного дыма также приводит к нарушению мукозального иммунитета, ингибирует активацию Т-клеток, что повышает риски инфекционных процессов [17–20].

Помимо табачного дыма, в последние годы большое распространение в подростковой среде получило использование электронных сигарет (вейпов). Однако мнимая безопасность дыма от подобных испарителей была достаточно быстро опровергнута рядом клинических наблюдений. Так, результаты исследования оценки здоровья школьников Швейцарии, регулярно или периодически курящих электронные сигареты, показали, что перманентные симптомы ринита являются наиболее частым проявлением со стороны респираторной системы и отмечаются у 32% подростков, периодически курящих электронные сигареты, и у 44% постоянных вейп-курильщиков. В качестве наиболее частых ринологических симптомов пациенты отмечали выделения из носа на фоне холодного воздуха и чихание [21]. Механизм возникновения «вейп-индуцированного» ринита на данный момент не изучен. Можно предположить, что он близок по своей сути к действию табачного дыма и реализуется за счет триггерного эффекта (у пациентов с хронической патологией полости носа), а также прямого токсического воздействия на клетки респираторного тракта.

КАК МИНИМИЗИРОВАТЬ ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРИГГЕРОВ?

Основной механизм минимизации воздействия триггерных факторов на респираторную систему – это регулирование, в том числе на законодательном уровне,

выброса вредных веществ промышленными предприятиями и транспортом в окружающую среду, а также использование средств индивидуальной защиты органов дыхания на вредных производствах. Для педиатрической практики большее значение имеют неспецифические методы элиминации аллергенов и триггеров в бытовой обстановке, которую в определенной степени обеспечивают устройства для очищения воздуха и уборка помещения. Однако, как уже было сказано выше, с учетом технологического уклада жизни в современных городах и глобального изменения климата задача снижения воздействия триггерных факторов на организм человека остается актуальной по сегодняшний день.

Одним из способов снижения триггерной нагрузки на слизистую оболочку полости носа, особенно актуальным в повседневной педиатрической практике, является регулярное использование средств ирригационно-элиминационной терапии. Орошение полости носа приводит к снижению количества антигенных структур и молекул триггеров, попадающих на слизистую оболочку полости носа при дыхании. Данный эффект получил название «элиминационная терапия». Помимо этого, было установлено лечебное действие различных микроэлементов, входящих в состав солевого раствора, что дало возможность внедрения термина «иригационная терапия» или «иригационно-элиминационная терапия» (ИЭТ) [22]. На сегодняшний день ИЭТ соляными растворами является неотъемлемой частью терапии воспалительной ринологической патологии, что нашло отражение в ряде национальных клинических рекомендаций и международных согласительных документов [1, 3–5, 8, 9]. Однако исследования, посвященные применению ИЭТ при НАР, единичны. В 2018 г. было опубликовано исследование итальянских врачей о применении солевого раствора гиалуроновой кислоты в терапии ринита беременных у 28 женщин. 27 беременных женщин, не получавших данного лечения, составили группу контроля. Было установлено, что в группе женщин, получавших ИЭТ, выраженность назальных симптомов ринита беременных была достоверно меньше [23]. В 2022 г. была опубликована работа китайских врачей, в которой был продемонстрирован эффект промывания полости носа изотоническим солевым раствором и гидрогенизированным солевым раствором при лечении НАР у 120 взрослых пациентов [24]. К сожалению, на сегодняшний день нет

никаких данных по изучению ИЭТ в лечении НАР в педиатрической практике. Также нет сведений о сравнительной эффективности различных способов ИЭТ (объем раствора для промывания, техника процедуры, состав и концентрация раствора). Тем не менее согласительные документы Российского общества ринологов дают положительные рекомендации по использованию средств ИЭТ как доступного, простого в использовании и безопасного способа облегчения симптомов ринита у пациентов с различными фенотипами НАР во всех возрастных группах [8, 25].

ВЫВОДЫ

Подводя итог изложенному выше материалу, можно сказать, что лечение НАР у детей и взрослых – это достаточно сложная задача с трудно прогнозируемым результатом. Именно свойство гиперреактивности слизистой оболочки полости носа в ответ на воздействие окружающих нас триггеров во многом определяет сложности контроля за течением различных фенотипов НАР. Принятые в России и разных странах мира меры по снижению техногенного загрязнения окружающей среды лишь в определенной степени сдерживают ухудшение ситуации на фоне глобального изменения климата и роста мегаполисов с их технологическим укладом жизнедеятельности людей, что делает воздействие техногенных триггеров на респираторный тракт человека (в частности, на полость носа), по сути, перманентным. Таким образом, регулярное использование средств ИЭТ является обязательным компонентом лечения хронических воспалительных заболеваний полости носа, что позволяет на время нивелировать воздействие внешних триггеров на верхний отдел респираторного тракта. Однако данные об эффективности и безопасности ИЭТ у пациентов с НАР единичны, а экспертное мнение о необходимости данного лечения во многом экстраполировано из доказательств роли ИЭТ в терапии аллергического ринита и хронического риносинусита. Для более точного понимания роли и возможности ИЭТ в лечении различных фенотипов НАР необходимо проведение сравнительных рандомизированных исследований, в том числе и в педиатрической практике.



Поступила / Received 08.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 30.09.2024
Принята в печать / Accepted 20.12.2024

Список литературы / References

1. Астафьева НГ, Баранов АА, Вишнева ЕА, Дайхес НА, Жестков АВ, Ильина НИ и др. *Аллергический ринит: клинические рекомендации*. М.; 2024. 88 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/261_2.
2. Settipane RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):457–467. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2011.05.011>.
3. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657–1665. <https://doi.org/10.1111/all.13200>.
4. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721–767. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.07.007>.
5. Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis – 2023. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(4):293–859. <https://doi.org/10.1002/alr.23090>.
6. Avdeeva KS, Fokkens WJ, Segboer CL, Reitsma S. The prevalence of non-allergic rhinitis phenotypes in the general population: A cross-sectional study. *Allergy*. 2022;77(7):2163–2174. <https://doi.org/10.1111/all.15223>.
7. Savouré M, Bousquet J, Leynaert B, Renuy A, Siroux V, Goldberg M et al. Rhinitis phenotypes and multimorbidities in the general population: the CONSTANCES cohort. *Eur Respir J*. 2023;61(2):2200943. <https://doi.org/10.1183/13993003.00943-2022>.
8. Арефьева НА, Вишняков ВВ, Карпищенко СА, Козлов ВС, Косяков СЯ, Лаврова ОВ и др. *Вазомоторный ринит: патогенез, диагностика и принципы лечения: клинические рекомендации*. М.; 2014. Режим

- доступна: <http://rhinology.ru/2014/05/10/vazomotornyj-rinit-klinicheskie-rekomendacii/>.
9. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2013;68(9):1102–1116. <https://doi.org/10.1111/all.12235>.
 10. Baroody FM. Nonallergic Rhinitis: Mechanism of Action. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):279–287. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2015.12.005>.
 11. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy*. 2013;68(11):1427–1434. <https://doi.org/10.1111/all.12255>.
 12. Brunekreef B, Strak M, Chen J, Andersen ZJ, Atkinson R, Bauwelinck M et al. Mortality and Morbidity Effects of Long-Term Exposure to Low-Level PM_{2.5}, BC, NO₂, and O₃: An Analysis of European Cohorts in the ELAPSE Project. *Res Rep Health Eff Inst*. 2021;2021(208):1–127. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9476567/>.
 13. Lu C, Liu Z, Yang W, Liao H, Liu Q, Li Q, Deng Q. Early life exposure to outdoor air pollution and indoor environmental factors on the development of childhood allergy from early symptoms to diseases. *Environ Res*. 2023;216(Pt 2):114538. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114538>.
 14. Rocco I, Cilluffo G, Ferrante G, Cibella F, Marcon A, Marchetti P et al. Investigating the Relationship between Parental Education, Asthma and Rhinitis in Children Using Path Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14551. <https://doi.org/10.3390/ijerph192114551>.
 15. Agache I, Ricci-Cabello I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, Cecchi L, Biagioni B et al. The impact of exposure to tobacco smoke and e-cigarettes on asthma-related outcomes: Systematic review informing the EAAI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2024;79(9):2346–2365. <https://doi.org/10.1111/all.16151>.
 16. Agache I, Canelo-Aybar C, Annesi-Maesano I, Cecchi L, Rigau D, Rodríguez-Tanta LY et al. The impact of outdoor pollution and extreme temperatures on asthma-related outcomes: A systematic review for the EAAI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2024;79(7):1725–1760. <https://doi.org/10.1111/all.16041>.
 17. Olsson P, Berglund N, Bellander T, Stjärne P. Prevalence of self-reported allergic and nonallergic rhinitis symptoms in Stockholm: relation to age, gender, olfactory sense and smoking. *Acta Otolaryngol*. 2003;123(1):75–80. <https://doi.org/10.1080/0036554021000028071>.
 18. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Navas-Acien A, Lin SY. Allergic sensitization, rhinitis, and tobacco smoke exposure in U.S. children and adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):471–476. <https://doi.org/10.1002/alr.21444>.
 19. Shargorodsky J. Secondhand smoke and rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(3):241–244. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000250>.
 20. Yao TC, Chang SW, Chang WC, Tsai MH, Liao SL, Hua MC et al. Exposure to tobacco smoke and childhood rhinitis: a population-based study. *Sci Rep*. 2017;7:42836. <https://doi.org/10.1038/srep42836>.
 21. Mozun R, Ardura-Garcia C, de Jong CCM, Goutaki M, Usemann J, Singer F et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2806–2815. <https://doi.org/10.1002/ppul.24985>.
 22. Тулупов ДА, Карпова ЕП, Грабовская ВА. Ирригационно-элиминационная терапия в лечении ринологической патологии у детей. *Медицинский совет*. 2019;(2):76–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-76-81>.
 23. Favilli A, Laurenti E, Stagni GM, Tassi L, Ricci G, Gerli S. Effects of Sodium Hyaluronate on Symptoms and Quality of Life in Women Affected by Pregnancy Rhinitis: A Pilot Study. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(2):159–165. <https://doi.org/10.1159/000493137>.
 24. Jin L, Fan K, Tan S, Liu S, Ge Q, Wang Y et al. The Beneficial Effects of Hydrogen-Rich Saline Irrigation on Chronic Rhinitis: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *J Inflamm Res*. 2022;15:3983–3995. <https://doi.org/10.2147/JIR.S365611>.
 25. Карпищенко СА, Карпова ЕП, Курдюкова АВ, Лопатин АС, Пелищенко ТГ, Пискунов ГЗ и др. Ирригационная терапия в ринологии и ринопластике. Практические рекомендации. *Фармакология & Фармакотерапия*. 2024;(специальный выпуск):70–88. Режим доступа: http://rhinology.ru/wp-content/uploads/2024/03/П_2024_compressed.pdf.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-оториноларинголог, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edocor@mail.ru

Наумов Олег Геннадьевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-оториноларинголог, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-8243-8385>; olegnaumov.68@mail.ru

Белов Владимир Алексеевич, к.м.н., ассистент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; заведующий отделением дневного стационара, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-2955-2015>; belov_v_a@mail.ru

Зябкин Илья Владимирович, д.м.н., профессор кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная д. 2/1; директор, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков Федерального медико-биологического агентства; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>; zyabkin@ro.ru

Грабовская Вера Александровна, врач-оториноларинголог, заведующая отделением оториноларингологии, Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова; 123001, Россия, Москва, ул. Садовая-Кудринская, д. 15; <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Information about the authors:

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Otorhinolaryngologist, Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edocter@mail.ru

Oleg G. Naumov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Otorhinolaryngologist, Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8243-8385>; olegnaumov.68@mail.ru

Vladimir A. Belov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Day Hospital Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2955-2015>; belov_v_a@mail.ru

Ilya V. Zyabkin, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Director, Federal Scientific and Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical and Biological Agency; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9717-5872>; zyabkin@ro.ru

Vera A. Grabovskaya, Otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Filatov City Children's Clinical Hospital; 15, Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123001, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8239-9734>; vera.grabovskaya.61@mail.ru

Местная терапия при респираторных заболеваниях в детском возрасте

И.М. Мельникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

В.А. Павленко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2335-2880>, grvasilisa@mail.ru

Ю.Л. Мизерницкий², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Н.Л. Доровская¹, <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Проблема определения тактики назначения местной терапии при респираторной патологии остается актуальной в педиатрической практике. Местная терапия представляет один из компонентов комплексного лечения респираторных заболеваний верхних дыхательных путей, ЛОР-органов. Однако при наличии соответствующих показаний, согласно действующим федеральным рекомендациям к назначению антибактериальных препаратов системного действия, не может их заменить. В статье представлен современный обзор данных научной литературы о роли топических препаратов при респираторных заболеваниях. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования подтверждают эффективность топического препарата бензидамина, обладающего уникальным сочетанным действием, одновременно оказывающим влияние на различные патогенетические звенья воспаления. Этот препарат проявляет одновременно противовоспалительные и анти-септические свойства, эффективно подавляя рост как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, а также некоторых видов грибов, демонстрируя устойчивость к механизмам антибактериальной резистентности. Ключевым преимуществом бензидамина является его способность по градиенту pH проникать в очаг воспаления, достигая необходимых терапевтических концентраций. Механизм этого действия связан с модуляцией активности различных медиаторов воспаления, таких как цитокины и простагландины, что приводит к уменьшению воспалительной реакции. Более того, бензидамин обладает иммуномодулирующими свойствами, стимулируя местный иммунитет и усиливая активность клеток местного иммунитета. Это способствует более быстрому и эффективному устранению инфекционного агента и ускоренной репарации поврежденных тканей. Перспективные результаты и детальная оценка клинической эффективности бензидамина, обладающего комплексом противовоспалительных свойств, явились основанием для рекомендации его в качестве безопасного и эффективного топического препарата в комплексе лечения инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, ЛОР-органов, ротовой полости.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, дети, нестероидные противовоспалительные препараты, местная терапия, бензидамина гидрохлорид

Для цитирования: Мельникова ИМ, Павленко ВА, Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ. Местная терапия при респираторных заболеваниях в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2025;19(1):60–66. <https://doi.org/10.21518/ms2025-049>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Local therapy for the treatment of paediatric respiratory diseases

Irina M. Melnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2335-2880>, grvasilisa@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy², <https://orcid.org/0000-0002-0740-1718>, yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya¹, <https://orcid.org/0000-0003-0693-6275>, nelli-k@mail.ru

¹ Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia

² Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

The problem of determining the tactics of prescribing topical therapy in respiratory pathology remains relevant in pediatric practice. Local therapy is one of the components of complex treatment of respiratory diseases of upper respiratory tract, ENT organs, however, in the presence of appropriate indications according to the current federal recommendations for the appointment of antibacterial drugs of systemic action can not replace them. The article presents a modern review of scientific literature data on the role of topical drugs in respiratory diseases. Numerous clinical and experimental studies confirm the effectiveness of topical preparation benzydamine, which has a unique combined action, simultaneously influencing various pathogenetic

links of inflammation. Benzydamine exhibits antiseptic and anti-inflammatory properties, effectively inhibiting the growth of both Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as some types of fungi, demonstrating resistance to the mechanisms of antibacterial resistance. The key advantage of benzydamine is its ability to penetrate into the focus of inflammation, reaching the necessary therapeutic concentrations. The mechanism of this action is associated with modulation of the activity of various inflammatory mediators such as cytokines and prostaglandins, resulting in a reduction of the inflammatory response. Moreover, benzydamine has immunomodulatory properties, stimulating local immunity and enhancing the activity of local immune cells. This contributes to faster and more effective elimination of the infectious agent and accelerated repair of damaged tissues. Prospective results and detailed evaluation of clinical efficacy of benzydamine, which has a complex of anti-inflammatory properties, were the basis for recommending it as a safe and effective topical drug in the treatment of infectious and inflammatory diseases of the respiratory tract, ENT organs, oral cavity.

Keywords: respiratory tract infections, children, non-steroidal anti-inflammatory drugs, topical therapy, benzydamine hydrochloride

For citation: Melnikova IM, Pavlenko VA, Mizernitskiy YuL, Dorovskaya NL. Local therapy for the treatment of paediatric respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):60–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-049>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции дыхательных путей – одно из самых распространенных заболеваний, с которыми медицинские работники сталкиваются в амбулаторных условиях [1–3]. Инфекция может ограничиваться верхними дыхательными путями (ВДП) или распространяться на нижние дыхательные пути (НДП), вызывая бронхит, бронхиолит, пневмонию или способствуя обострению хронической бронхолегочной патологии [4–7]. В Российской Федерации, согласно опубликованной статистической информации Минздрава России, зафиксирован рост первичной заболеваемости при патологии органов дыхания как взрослого, так и детского населения, причем ежегодно регистрируется до 50 млн инфекционных заболеваний, из них до 90% – острые респираторные инфекции (ОРИ)¹ [2]. Количество заболевших детей в 4 раза превышает количество взрослых пациентов и составляет 69 тыс. на 100 тыс. детей до 14 лет² [3].

ВИРУСНАЯ И БАКТЕРИАЛЬНАЯ ЭТИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Многочисленные вирусы могут вызывать респираторные инфекции, чаще всего риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы (РСВ), вирусы гриппа и парагриппа, коронавирусы, метапневмовирусы, аденовирусы и энтеровирусы. РСВ, вирус гриппа и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) стали причиной высокой летальности, несмотря на многочисленные профилактические меры и стратегии вакцинации, созданные для ограничения распространения этих инфекций по всему миру. Новорожденные и беременные женщины более восприимчивы к заражению этими тремя вирусами [6]. РСВ, вирус гриппа и SARS-CoV-2 имеют особые циклы репликации, клеточные мишени и механизмы

уклонения от иммунного ответа организма. Более того, они могут вызывать широкий спектр респираторных заболеваний – от легкого ринита до пневмонии. Реже регистрируются бактериальные возбудители: пневмококк, гемофильная палочка, моракселла, клебсиелла, β -гемолитический стрептококк группы А, в последние 3 года возросла роль микоплазменной инфекции [6, 7]. В связи с частым нерациональным применением системных антибактериальных препаратов, наряду с ростом к ним резистентности бактериальных возбудителей, отмечается увеличение доли грибковых инфекций. Эти данные свидетельствуют о необходимости обоснованного подхода к назначению системной противомикробной терапии и целесообразности назначения адекватной местной терапии [8].

Респираторные вирусы обычно поражают эпителиальные клетки дыхательных путей. Вирусы активируют врожденный иммунный ответ, включающий структурные клетки (например, эпителиальные и мезенхимальные клетки), химические барьеры (бронхиальный секрет), иммунные клетки (альвеолярные макрофаги, врожденные лимфоидные клетки, дендритные клетки, нейтрофилы). Интерфероны, цитокины (интерлейкин-6, туморнекротизирующий фактор альфа и др.), хемокины (CCL2, CCL3) также способствуют уничтожению вирусов. Приобретенный иммунный ответ начинается в регионарных лимфатических узлах после взаимодействия со специфическими клетками (Т-лимфоциты, В-лимфоциты) и антигенпрезентирующими клетками [6].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Именно инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки (фарингит, тонзиллит, глоссит, стоматит, гингивит) относятся к наиболее частым причинам обращения пациентов к педиатрам, оториноларингологам, требуют дифференциальной диагностики [9–12]. Воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта и глотки могут проявляться основными симптомами, такими как затруднение или боль при глотании,

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2023. 368 с. Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=25076.

² Там же.

ощущение сухости во рту и глотке. Важной проблемой является поиск оптимальных средств и методов лечения данной категории пациентов. Терапевтические мероприятия должны быть этиопатогенетически обоснованными и безопасными, также должны учитываться гипоаллергенность и низкая токсичность выбранного лекарственного препарата [13]. На фармацевтическом рынке представлено большое количество препаратов, применяемых при инфекционно-воспалительных заболеваниях рото-глотки как системного действия, так и местного. Среди них используются: местные антисептики, анестетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), лизаты бактерий; препараты, содержащие лизоцим; препараты растительного происхождения, комбинированные лекарственные средства [14–18]. Оценка их эффективности и безопасности представляет большой интерес для клиницистов. Следует строго придерживаться рекомендуемых доз, режима и длительности приема препаратов, при этом важно отметить, что местное лечение не может заменить назначения антибактериальных препаратов системного действия при наличии показаний согласно действующим федеральным рекомендациям [9, 18, 19].

РОЛЬ БЕНЗИДАМИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА И ЛОР-ОРГАНОВ

Оптимальной совокупностью необходимых свойств обладает бензидамина гидрохлорид. Одной из его известных форм является Оралсепт® компании «Геден Рихтер». Согласно инструкции, относится к группе препаратов под названием «препараты, применяемые в стоматологии; другие препараты для местного лечения заболеваний полости рта». Он оказывает противовоспалительное, местное обезболивающее действие, обладает антибактериальным, противогрибковым и антисептическим действием. Оралсепт® представлен в виде дозированного спрея для местного применения (0,255 мг/доза) и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для рассасывания (1 таблетка – 3 мг). Дозированный спрей разрешен к использованию с 3-летнего возраста. Одна доза спрея соответствует 1 нажатию и эквивалентна 0,17 мл раствора. Детям в возрасте 3–6 лет назначается по 1 впрыскиванию на каждые 4 кг массы тела, но не более 4 впрыскиваний (максимальная разовая доза) 2–6 раз/сут; детям в возрасте 6–12 лет – по 4 впрыскивания 2–6 раз/сут; детям старше 12 лет – по 4–8 впрыскиваний 2–6 раз/сут. Таблетки для рассасывания могут применяться у детей старше 6 лет. Следует медленно рассасывать по 1 таблетке 3 раза/сут³.

Препарат применяется для терапии болевого синдрома при воспалительных заболеваниях полости рта и ЛОР-органов (различной этиологии): фарингит, тонзиллит, ларингит, гингивит, глоссит, пародонтоз, калькулезное воспаление слюнных желез, слизистой ротовой полости (в том числе после лучевой и химиотерапии); после лечения или удаления зубов; после оперативных вмешательств

и травм (удаление миндалин, переломы челюсти); при грибковых поражениях слизистой оболочки полости рта (в составе комбинированной терапии). При инфекционных и воспалительных заболеваниях, требующих системного лечения, препарат используется в составе комбинированной терапии.

Имеются публикации о том, что применение бензидамина в крайне высоких дозах (1 000–3 000 мг) может вызывать галлюцинации, неспецифические сенсорные изменения, описываемые как бессонница, страх, в том числе после прекращения приема препарата [20–22]. В то же время при применении данного препарата в соответствии с инструкцией передозировка маловероятна⁴.

Бензидамин – НПВС, принадлежит к группе индазолов без карбоксильной группы. Противовоспалительное действие обусловлено уменьшением проницаемости капилляров, стабилизацией клеточных мембран вследствие торможения синтеза и инактивации простагландинов, гистамина, брадикинина, цитокинов, факторов комплемента и других неспецифических эндогенных повреждающих факторов.

Препарат оказывает антибактериальное и специфическое антимикробное действие за счет быстрого проникновения через мембраны микроорганизмов с последующим повреждением клеточных структур, нарушением метаболических процессов и лизосом клетки. Обладает противогрибковым действием в отношении *Candida albicans*. Вызывает структурную модификацию клеточной стенки грибов и их метаболических цепей, таким образом, препятствует их репродукции, что явилось основанием для применения бензидамина при воспалительных процессах в ротовой полости, включая инфекционную этиологию [23, 24].

С одной стороны, блокируя синтез и дальнейшее выделение медиаторов воспаления, бензидамин тормозит развитие осложнений на всех стадиях воспаления. С другой стороны, за счет последовательного воздействия на механизмы местного воспалительного процесса он облегчает собственное поступление в очаг воспаления, где формирует необходимую концентрацию, достаточную для развития бактерицидного эффекта и предупреждения дальнейших хронических инфекционно-воспалительных осложнений [24]. Это играет решающую роль в развитии затяжного течения острого воспаления, персистенции инфекционного агента, возможной хронизации процесса.

Безусловно, своевременная элиминация инфекционного агента является определяющей задачей при лечении инфекционного воспаления. Типичные антисептики для решения данной задачи, несмотря на свой широкий антимикробный спектр, не всегда эффективны. Это связано с особенностью их фармакокинетических свойств – низкой местной всасываемостью, где необходимо создание высоких тканевых концентраций, т. к. сам патоген, как правило, находится в центре очага воспаления, который к тому же изолирован вследствие нарушения микроциркуляции (при остром воспалении), или клетками хронического воспаления (эпителиоидные клетки, макрофаги) [16, 25–29].

³ Инструкция по применению лекарственного препарата Оралсепт® для медицинского применения. Режим доступа: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?isfs=0®-type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1&TradeNmRm=oralcent&token=13e027ce-3eaa-4478-9b41-1a7376561a49>.

⁴ Там же.

Кроме того, бензидамин продемонстрировал неспецифическую антибактериальную активность и, что наиболее важно, активен в отношении штаммов, устойчивых к антибиотикам широкого спектра действия. В сочетании с тетрациклинами и хлорамфениколом бензидамин оказывает синергетический антибактериальный эффект, увеличивая поглощение антибиотиков бактериями [27]. Способность данного препарата подавлять продукцию интерлейкина-1 и других цитокинов в зоне воспаления снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах и ослабляет другие провоспалительные цитокин-индуцированные эффекты, что существенно усиливает его противовоспалительное действие. Клинически это может означать сокращение длительности острого воспалительного процесса и наступление фазы восстановления. При остром местном воспалении бензидамин демонстрирует высокую проницаемость в поврежденные ткани, отсутствие связи с белками крови, низкую способность к межлекарственному взаимодействию и системным побочным эффектам [24].

Особое значение имеет двойной обезболивающий механизм действия бензидамина. Частично молекула демонстрирует местные анестезирующие свойства за счет входящего фрагмента местного анестетика, а также имеет противовоспалительное действие, умеренно подавляя синтез простагландинов и провоспалительных цитокинов [24]. Помимо сложной модуляции воспалительного процесса, у бензидамина есть еще одно менее изученное, но интересное действие: он снижает возбудимость ноцицепторов и локальную передачу болевых стимулов за счет блокирования натриевых каналов [29]. Выявлено, что бензидамин облегчает боль не только за счет уменьшения воспалительного каскада, но и за счет уменьшения опосредованной воспалением нейронной передачи сигналов, разрывая порочный круг воспаления и боли [30–32].

При хроническом воспалении сочетание противовоспалительного и антимикробного действия обеспечивает эффективную элиминацию инфекционного агента непосредственно в очаге воспаления, а не только на поверхности слизистой оболочки [33, 34].

Патогенез многих инфекций человека, включая хронические и рецидивирующие респираторные инфекции, связан с биопленочными сообществами. Стандартное лечение способно уничтожить только планктонные клетки, не затрагивая прикрепленные формы, которые могут выживать в биопленке и размножаться, когда терапия закончена. Для достижения бактерицидных концентраций антибиотиков при лечении таких инфекций приходится длительно использовать большие дозы дорогостоящих препаратов, что существенно увеличивает риск возникновения различных осложнений системной антибиотикотерапии. Бензидамин показал широкие антибактериальные и противогрибковые спектры активности, включая воздействие как на планктонные клетки микроорганизмов, так и на биопленки [35].

Специалисты Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии исследовали антибактериальную активность бензидамина

гидрохлорида против возбудителей инфекционных заболеваний ВДП в планктонной форме, а также в форме биопленки. Была проведена оценка возможности формирования устойчивости у микроорганизмов к бензидамину гидрохлориду при длительном применении, аналитическое сравнение антибактериальной активности бензидамина гидрохлорида с хлоргексидином и гексэтидином против возбудителей инфекционных заболеваний ВДП в форме биопленки. Выявлен высокий уровень антибактериальной активности препарата против предварительно сформированных биопленок. Согласно результатам исследования, бензидамина гидрохлорид проявлял высокий уровень активности против бактерий *M. catarrhalis* и дрожжеподобных грибов *C. albicans*. Чуть меньшая активность препарата отмечена для бактерий видов *S. aureus* и *E. coli*. Анализ динамики формирования устойчивости к препарату у микроорганизмов различных видов показал, что возможность формирования такой резистентности крайне мала. Процесс адаптации наблюдался лишь у *E. coli*. Исследованные штаммы видов *S. aureus*, *C. albicans* и *M. catarrhalis* не приобрели устойчивости к тестируемому препарату. Показано, что бензидамина гидрохлорид обладает значительно более высоким уровнем антибактериальной активности против бактерий различных видов и против предварительно сформированных биопленок по сравнению с хлоргексидином и гексэтидином [36, 37].

В ряде исследований было доказано, что местное применение бензидамина способствует элиминации вирусов, подавлению роста другой патогенной флоры, препарат обладает выраженным противовоспалительным действием, предотвращает возникновение осложнений. Бензидамин обладает минимальными побочными эффектами, достоверно сокращает продолжительность заболевания, неизменно облегчая боль и существенно улучшая состояние пациентов. Т.А. Руженцовой и соавт. проводилось обследование 875 детей с ОРВИ: в основной группе (318 детей) проводилась терапия бензидамином; группа сравнения (557 детей) получала другие препараты местного действия. В результате исследования выявлено, что назначение бензидамина в составе комплексной терапии статистически значимо (в среднем на 1,34 сут.) сокращало общую продолжительность ОРВИ у детей; на 1,08 сут. сокращало период першения и болей в горле; на 1,43 сут. – визуальных проявлений фарингита; на 1,0 сут. – тонзиллита; уменьшало продолжительность сухого кашля [38].

С учетом сохраняющихся рисков тяжелого длительного течения и летальных исходов от новой коронавирусной инфекции, изменяющейся этиологической структуры острых респираторных заболеваний продолжается поиск наиболее эффективных лекарственных средств для купирования симптоматики, элиминации вируса [5, 17, 38–41]. В ходе недавно проведенного исследования Т.А. Руженцовой и соавт. определялась клиническая эффективность местного препарата на основе бензидамина (спрей Оралсепт®) у детей от 3 до 18 лет с подтвержденным COVID-19 легкой или средней степени тяжести [17]. Выявлено, что у пациентов, получавших бензидамин, достоверно короче была общая продолжительность болезни от

момента начала терапии ($6,20 \pm 2,93$ сут.), чем в группе сравнения ($7,36 \pm 3,17$ сут., $p < 0,05$). Длительность периода элиминации вируса была также меньше в основной группе – $3,93 \pm 2,48$ сут., в группе сравнения – $5,27 \pm 3,64$ сут. ($p < 0,05$). Терапия с включением бензидамина достоверно сократила продолжительность гиперемии задней стенки глотки – на 2,29 сут., более в горле – на 1,77 сут. ($p < 0,05$), лихорадки – на 0,93 сут. ($p < 0,05$) по сравнению с другими препаратами местного действия. Назначение препарата на основе бензидамина достоверно увеличило эффективность лечения COVID-19, сокращая общую продолжительность заболевания, длительность гиперемии и более в горле, период элиминации вируса.

Проводилось исследование для оценки клинической эффективности двух различных форм бензидамина (0,3% спрей для орошения полости рта или пастилки по 3 мг) при неосложненной боли в горле через 2 мин после приема однократной дозы. Спрей не менее эффективно уменьшал боль в горле по сравнению с пастилками, начиная действовать уже через 2 мин после однократного применения и сохраняя этот эффект до 4 ч [42].

Несколько клинических исследований показали, что у пациентов, получающих местно бензидамин, эффективно купировалась послеоперационная боль в горле. В результате метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 842 пациентов показано, что местная терапия бензидамином достоверно уменьшала частоту возникновения боли в горле по сравнению с пациентами, не получавшими обезболивающие препараты. Бензидамин способствовал снижению частоты возникновения боли по сравнению с лидокаином. Его хорошая переносимость была подтверждена [43].

Доказано, что препарат показан для профилактики и лечения мукозита, вызванного химиолучевой терапией, у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Для профилактики мукозита при проведении химиотерапии и лучевой терапии в умеренных дозах (<50 Гр) ряд авторов предлагает использовать ополаскиватель для полости рта с бензидамином [44, 45].

На основании опросника Дельфи изучались знания и рекомендации врачей по лечению боли в горле и других воспалительных заболеваний ротоглотки. Опрос проводился среди 320 респондентов, включая врачей общей практики, педиатров и фармацевтов из 6 стран (Италия, Германия, Португалия, Румыния, Россия, Испания). Участники опроса признали, что комбинированная противовоспалительная активность бензидамина в сочетании с его местным анестезирующим и обезболивающим действием, а также антисептическими свойствами более эффективна по сравнению с другими препаратами для местного применения. Необходимо подчеркнуть быструю местноанестезирующую активность бензидамина при лечении заболеваний полости рта и гортани [46, 47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема рационального выбора местной терапии при респираторной патологии ВДП остается актуальной в педиатрической практике. Перспективные результаты и детальное изучение клинической эффективности бензидамина, обладающего одновременно местной антимикробной активностью и противовоспалительными и обезболивающими свойствами, послужили основанием для рекомендации его в качестве безопасного и эффективного топического препарата в комплексе лечения инфекционно-воспалительных заболеваний респираторного тракта, ротовой полости.



Поступила / Received 02.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Генне НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. 3-е изд. М.: МедКом-Про; 2023. 348 с.
2. Чучалин АГ (ред.). *Респираторная медицина*. 3-е изд. М.: ПульмоМедиа; 2024. Т. 1. 668 с. <https://doi.org/10.18093/987-5-6048754-9-0>.
3. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Кашель и его терапия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020. 244 с.
4. Павленко ВА, Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2017;(9):70–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-70-75>. Pavlenko VA, Melnikova IM, Mizernitsky YL. Clinical and diagnostic aspects of prediction of bronchial asthma in early childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):70–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-70-75>.
5. Давыдова АН. Клинические результаты курации пациентов детского возраста с поражением респираторного тракта при острых респираторных вирусных инфекциях (включая COVID-19). *Вестник оториноларингологии*. 2022;87(5):99–103. <https://doi.org/10.17116/otorino20228705199>. Davydova AN. Efficiency of benzydamine use in treatment of URTI (including COVID-19) in child patients. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2022;87(5):99–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20228705199>.
6. Gambadauro A, Galletta F, Pomi AL, Manti S, Piedimonte G. Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):6178. <https://doi.org/10.3390/ijms25116178>.
7. Мельникова ИМ, Доровская НЛ, Мизерницкий ЮЛ, Некрасова МВ, Тихомирова МА. Современное течение внебольничной пневмонии у детей. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2024;(9). <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.25>. Melnikova IM, Dorovskaya NL, Mizernitskiy YuL, Nekrasova MV, Tikhomirova MA. Present course of community-acquired pneumonia in children. *International Research Journal*. 2024;(9). (In Russ.) <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.147.25>.
8. Рязанцев СВ, Артюшкин СА, Еремин СА, Артюшкина ВК, Еремина НВ. Алгоритм топической терапии в лечении тонзиллофарингитов. *Российская оториноларингология*. 2023;22(4):133–139. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-133-139>. Ryazantsev SV, Artyushkin SA, Eremin SA, Artyushkina VK, Eremina NV. Topical therapy algorithm in the treatment of tonsillopharyngitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(4):133–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-133-139>.
9. Мельникова ИМ, Удальцова ЕВ, Мизерницкий ЮЛ. Кашель у детей: когда и как лечить? *Медицинский совет*. 2017;(1):116–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-116-120>. Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitsky YL. Cough in children: when and how to treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):116–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-116-120>.
10. Мелехина ЕВ, Преображенская ДВ, Музыка АД, Солдатова ЕЮ, Горелов АВ. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(11):704–712. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-11-2>. Melekhina EV, Preobrazhenskaya DV, Muzyka AD, Soldatova EYu, Gorelov AV. Recurrent respiratory infections and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(11):704–712. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-11-2>.
11. Чернышова ОЕ. Рациональный подход к лечению острых тонзиллофарингитов у детей. *Здоровье ребенка*. 2016;(7):72–79. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86728>.

- Chernyshova OE. A rational approach to the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Child's Health*. 2016;(7):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.22141/2224-0551.7.75.2016.86728>.
12. Савенкова МС, Исаева ЕИ, Ветрова ЕН, Красева ГН, Абрамова НА, Шабат МБ и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):45–54. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-45-54>.
- Savenkova MS, Isaeva EI, Vetrova EN, Kraseva GN, Abramova NA, Shabat MB et al. Role of antiviral therapy in respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observations. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(6):45–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-6-45-54>.
13. Гergieв ВФ, Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Тимурзиева АБ. Острые инфекционно-воспалительные заболевания глотки: некоторые аспекты диагностики и возможности медикаментозной коррекции. *Медицинский совет*. 2018;(8):20–22. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-20-22>.
- Gergiev VF, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Timurzieva AB. Acute infectious inflammatory throat diseases: some aspects of diagnostics and the possibility of medicamentation correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(8):20–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-8-20-22>.
14. Кривопапов АА, Шаталов ВА, Шервашидзе СВ. Новые возможности местного этиотропного лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Медицинский совет*. 2019;(8):105–108. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
- Krivopalov AA, Shatalov VA, Shervashidze SV. New prospects for local etiotropic treatment of acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(8):105–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-105-108>.
15. Славский АН, Мейтель ИЮ. Боль в горле: обоснование оптимального выбора препарата. *Медицинский совет*. 2016;(18):128–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-128-132>.
- Slavsky AN, Meitel IY. Sore throat: justification of the optimal drug selection. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(18):128–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-18-128-132>.
16. Daifalla N, Cayabyab MJ, Xie E, Kim HB, Tzipori S, Stashenko P et al. Commensal *Streptococcus mitis* is a unique vector for oral mucosal vaccination. *Microbes Infect*. 2015;17(3):237–242. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2014.11.002>.
17. Руженцова ТА, Гарбузов АА, Бицуева АВ, Рублева ОВ, Горбунов СГ, Мешкова НА и др. Оптимальный выбор препарата местного действия для терапии COVID-19 у детей. *Инфекционные болезни*. 2022;20(2):41–46. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2022/tom-20-nomer-2/44330>.
- Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Bitsueva AB, Rubleva OV, Gorbunov SG, Meshkova NA et al. Optimal topical drug for COVID-19 therapy in children. *Infectious Diseases*. 2022;20(2):41–46. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2022/tom-20-nomer-2/44330>.
18. Кириллюк АА. Особенности клинической фармакологии лекарственных препаратов, применяемых для лечения заболеваний горла и полости рта. *Вестник фармации*. 2023;(1):48–70. Режим доступа: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2023-1-48-70>.
- Kirilyuk AA. Clinical pharmacology features of the drugs to treat throat and oral cavity diseases. *Vestnik Farmatsii*. 2023;(1):48–70. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-pharm.vsmu.by/rezyume/2023-1-48-70>.
19. Колосова НГ, Шаталова СИ. Правильный алгоритм лечения ОРВИ в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2017;(19):158–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-158-161>.
- Kolosova NG, Shatalina SI. Correct algorithm of ARVI treatment in pediatric patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):158–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-158-161>.
20. Acar YA, Kalkan M, Çetin R, Çevik E, Çınar O. Acute Psychotic Symptoms Due to Benzydamine Hydrochloride Abuse with Alcohol. *Case Rep Psychiatry*. 2014;2014:290365. <https://doi.org/10.1155/2014/290365>.
21. Özs BE, İltçä Ç, Sâlcudean A, Rusz CM, Vari CE. Benzydamine – An Affordable Over-the-Counter Drug with Psychoactive Properties – From Chemical Structure to Possible Pharmacological Properties. *Pharmaceuticals*. 2023;16(4):566. <https://doi.org/10.3390/ph16040566>.
22. Güri M, Şafak Y, Cengiz GF, Kuru E, Örsel S. Chronic psychosis related to benzydamine hydrochloride abuse. *Neurocase*. 2019;25(3-4):156–158. <https://doi.org/10.1080/13554794.2019.1617318>.
23. Шахтель БП, Падджарино ДА. Рандомизированная двойная слепая плацебоконтролируемая модель, демонстрирующая местный эффект бензидамина у детей с тонзиллофарингитом. *Здоровье ребенка*. 2012;(8):73–76. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/phtodg>.
- Schachtel BP, Padjarino DA. Randomized, double-blind, placebo-controlled model demonstrating a local effect of benzydamine in children with tonsillopharyngitis. *Child's Health*. 2012;(8):73–76. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/phtodg>.
24. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology*. 1998;6(2):95–107. <https://doi.org/10.1007/s10787-998-0026-0>.
25. Engen SA, Rukke HV, Becattini S, Jarrossay D, Blix JJ, Petersen FC et al. The oral commensal *Streptococcus mitis* shows a mixed memory Th cell signature that is similar to and cross-reactive with *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e104306. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104306>.
26. Bossi P, Gurizzan C, Guntinas-Lichius O, Hainarosie R, Lancini D. The present and the future of benzydamine: expert opinion paper. *Front Oral Health*. 2023;4:1191319. <https://doi.org/10.3389/froh.2023.1191319>.
27. Fanaki NH, el-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. *J Chemother*. 1992;4(6):347–352. <https://doi.org/10.1080/1120009X.1992.11739190>.
28. Iwase T, Uehara Y, Shinji H, Tajima A, Seo H, Takada K et al. *Staphylococcus epidermidis* Esp inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation and nasal colonization. *Nature*. 2010;465(7296):346–349. <https://doi.org/10.1038/nature09074>.
29. Chen HW, Liu PF, Liu YT, Kuo S, Zhang XQ, Schooley RT et al. Nasal commensal *Staphylococcus epidermidis* counteracts influenza virus. *Sci Rep*. 2016;6:27870. <https://doi.org/10.1038/srep27870>.
30. Mathivanan S, Torre-Martinez R, Wolf C, Mangano G, Polenzani L, Milanese C, Ferrer-Montiel A. Effect of econazole and benzydamine on sensory neurons in culture. *J Physiol Pharmacol*. 2016;67(6):851–858. Available at: https://www.jpp.krakow.pl/journal/archive/12_16/articles/06_article.html.
31. Ferrer-Montiel AV, Nikolaeva-Koleva M, Vergassola M, Mangano G, Polenzani L, Espinosa A et al. Benzydamine inhibits neuronal excitability induced by inflammatory mediators to relieve pain. *Biophys J*. 2022;121(3):504A–505A. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.11.262>.
32. Nikolaeva-Koleva M, Espinosa A, Vergassola M, Polenzani L, Mangano G, Ragni L et al. Benzydamine plays a role in limiting inflammatory pain induced by neuronal sensitization. *Mol Pain*. 2023;19:17448069231204191. <https://doi.org/10.1177/17448069231204191>.
33. Кривопапов АА, Рязанцев СВ, Еремин СА, Шамкина ПА. Клиническая эффективность препаратов бензидамина в терапии обострений хронического тонзиллофарингита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(2-2):36–41. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Klinicheskaya_effektivnosty_preparatov_benzidamina_v_terapii_obostreniy_hronicheskogo_tonzillofaringita/.
- Krivopalov AA, Ryazantsev SV, Eremin SA, Shamkina PA. Clinical efficacy of benzydamine drugs in the treatment of exacerbations of chronic tonsillopharyngitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(2-2):36–41. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Klinicheskaya_effektivnosty_preparatov_benzidamina_v_terapii_obostreniy_hronicheskogo_tonzillofaringita/.
34. Порядин ГВ, Салмаси ЖМ, Казимирский АН. Механизм действия бензидамина на локальное инфекционное воспаление. *Фарматека*. 2018;(13):76–83. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.76-83>.
- Poryadin GW, Salmasi JM, Kazimirsky AN. The mechanism of action of benzydamine on local infectious inflammation. *Farmateka*. 2018;(13):76–83. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2018.13.76-83>.
35. Слукин ПВ, Фурсова НК, Брико НИ. Антибактериальная активность бензидамина гидрохлорида против клинических изолятов бактерий, выделенных от людей в России и Испании. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(6):11–18. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-11-18>.
- Slukin PV, Fursova NK, Briko NI. Antibacterial Activity of Benzydamine Hydrochloride against Clinical Isolates of Bacteria, isolated from people in Russia and Spain. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2018;17(6):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-11-18>.
36. Детушева ЕВ, Фурсова НК, Кукус ИВ. Оценка антибактериальной активности препарата бензидамина гидрохлорид. *Медицинский совет*. 2022;16(8):49–55. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-49-55>.
- Detusheva EV, Fursova NK, Kukes IV. Evaluation of the antibacterial activity of the preparation benzydamine hydrochloride. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(8):49–55. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-49-55>.
37. Слукин ПВ, Фурсова НК, Кукус ИВ, Брико НИ. Оценка способности бензидамина гидрохлорида подавлять планктонные клетки, а также растущие и зрелые биопленки клинически значимых микроорганизмов. *Фарматека*. 2021;28(1):102–107. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.102-107>.
- Slukin PV, Fursova NK, Kukes IV, Briko NI. Evaluation of the ability of benzydamine hydrochloride to inhibit planktonic cells, as well as growing and mature biofilms of clinically important microorganisms. *Farmateka*. 2021;28(1):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.1.102-107>.
38. Руженцова ТА, Гарбузов АА, Мешкова НА, Попова РВ, Слюсар ОИ, Затевазов АМ. Влияние местнодействующих препаратов на течение ОРВИ у детей в современных условиях. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2024;(1):86–92. <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.1.86>.
- Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Meshkova NA, Popova RV, Slyusar OI, Zatevalov AM. The effect of topical drugs on the course of ARVI in children in modern conditions. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2024;(1):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14427/jipai.2024.1.86>.

39. Руженцова ТА, Бабаченко ИВ, Одинаева НД, Панова ЛД, Гуров АВ, Соболева НГ и др. Резолюция совета экспертов. Проблемы и возможности лечения инфекций верхних дыхательных путей у детей на сегодняшний день. *Инфекционные болезни*. 2023;21(3):127–136. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-3-127-136>.
- Ruzhentsova TA, Babachenko IV, Odinaeva ND, Panova LD, Gurov AV, Soboleva NG et al. Resolution of the Council of Experts. Current challenges and treatment options for upper respiratory tract infections in children. *Infectious Diseases*. 2023;21(3):127–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-3-127-136>.
40. Khan A, Bibi S, Kanwal H, Kalsoom UE, Hussain H. Omicron: A new face of COVID-19 pandemic. *Health Sci Rep*. 2022;5(2):e526. <https://doi.org/10.1002/hsr2.526>.
41. 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. <https://doi.org/10.1002/ppul.24991>.
42. Valerio C, Di Loreto G, Salvatori E, Cattaneo A. Comparative evaluation of rapidity of action of benzydamine hydrochloride 0.3% oromucosal spray and benzydamine hydrochloride 3 mg lozenges in patients with acute sore throat: a phase IV randomized trial. *Medicine*. 2023;102(13):e33367. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033367>.
43. Kuriyama A, Aga M, Maeda H. Topical benzydamine hydrochloride for prevention of postoperative sore throat in adults undergoing tracheal intubation for elective surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(7):889–900. <https://doi.org/10.1111/anae.14224>.
44. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi E, Bensadoun RJ. The role of benzydamine in prevention and treatment of chemoradiotherapy-induced mucositis. *Support Care Cancer*. 2021;29(10):5701–5709. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06048-5>.
45. Elsaadany B, Anayb SM, Mashhour K, Yossif M, Zahran F. Rebamipide gargle and benzydamine gargle in prevention and management of chemo--radiotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients (randomized clinical trial). *BMC Oral Health*. 2024;24(1):645. <https://doi.org/10.1186/s12903-024-04379-3>.
46. Passali D, Barat V, Cadevall O, Freire HM, Grattagliano I, Gutu I et al. International Delphi-based consensus on the appropriate use and effect of Benzydamine hydrochloride in the treatment of sore throat. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):296. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01901-w>.
47. Passali D, Arezzo MF, Rose AD, Simone GD, Forte G, Jablko-Musial M, Mösges R. Benzydamine hydrochloride for the treatment of sore throat and irritative/inflammatory conditions of the oropharynx: a cross-national survey among pharmacists and general practitioners. *BMC Prim Care*. 2022;23(1):154. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01762-3>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

Павленко Василиса Александровна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; grvasilisa@mail.ru

Мизерницкий Юрий Леонидович, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, заведующий отделом хронических, воспалительных и аллергических болезней легких, профессор кафедры инновационной педиатрии и детской хирургии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; yulmiz@mail.ru

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nelli-k@mail.ru

Information about the authors:

Irina M. Melnikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; imyar@mail.ru

Vasilisa A. Pavlenko, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; grvasilisa@mail.ru

Yury L. Mizernitskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Health Worker of the Russian Federation, Head of the Department of Chronic, Inflammatory and Allergic Lung Diseases, Professor of the Department of Innovative Paediatrics and Paediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; yulmiz@mail.ru

Nelly L. Dorovskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics No. 1, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsiionnaya St., Yaroslavl, 150000, Russia; nelli-k@mail.ru

Дифференциальная диагностика кашля в педиатрической практике: роль комбинированной терапии

Т.Г. Маланичева¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Н.В. Зиятдинова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

О.Ю. Кузнецова², <https://orcid.org/0000-0002-9759-3716>, OLYKuznecova@kpfu.ru

Д.А. Веткин¹, xjasonderx@gmail.com

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

Резюме

Кашель является междисциплинарной проблемой, и возможны различные причины его появления: пульмонологические, кардиологические, оториноларингологические, гастроэнтерологические, неврологические и др. Несмотря на большое количество причин кашля в педиатрической практике, чаще всего кашель обусловлен острой респираторной вирусной инфекцией как верхних, так и нижних дыхательных путей. При этом в дифференциальной диагностике остро возникшего кашля важно убедиться в его связи с инфекцией (повышение температуры, наличие катарального синдрома). В данной статье обсуждаются дифференциально-диагностические критерии кашля в педиатрической практике при различных заболеваниях. Рациональная противокашлевая терапия основывается на установлении диагноза заболевания; анализе особенностей кашля; интенсивности кашлевого акта, его длительности; влиянии на состояние больного, а также важно учитывать наличие обструктивного синдрома дыхательных путей. При выборе терапии стоит обращать внимание на эффективный комбинированный препарат на основе сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина. Эти вещества оказывают синергическое действие на различные патогенетические механизмы воспалительных процессов в дыхательных путях, которые сопровождаются кашлем с трудноотделяемой мокротой и обструктивным компонентом. Сальбутамол способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, что может предотвратить или устранить бронхиальную обструкцию; бромгексин оказывает муколитический эффект, который показан при респираторных инфекциях, протекающих с гиперсекрецией вязкой мокроты; гвайфенезин является мукоактивным препаратом, разжижающим мокроту респираторного тракта и способствующим повышению продуктивности кашля. Использование комбинированных мукоактивных лекарственных средств, которые способны оказывать комплексное действие на различные патогенетические механизмы, является одним из важных направлений в муколитической терапии кашля.

Ключевые слова: кашель, дети, междисциплинарная проблема, комбинированная терапия, сальбутамол, бромгексин, гвайфенезин

Для цитирования: Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Кузнецова ОЮ, Веткин ДА. Дифференциальная диагностика кашля в педиатрической практике: роль комбинированной терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(1):68–73. <https://doi.org/10.21518/ms2025-022>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of cough in paediatric practice: The role of combination therapy

Tatyana G. Malanicheva¹, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Olga Yu. Kuznetsova², <https://orcid.org/0000-0002-9759-3716>, OLYKuznecova@kpfu.ru

Danil A. Vetkin¹, xjasonderx@gmail.com

¹ Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

² Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia

Abstract

Cough is an interdisciplinary problem and there are various possible reasons for its occurrence: pulmonological, cardiological, otolaryngological, gastroenterological, neurological and others. Despite the large number of causes of cough in pediatric practice, cough is most often caused by acute respiratory viral infections of both the upper and lower respiratory tract. At the same time, in the differential diagnosis of acute cough, it is important to make sure of its connection with infection (fever, presence of catarrhal syndrome). This article discusses differential diagnostic criteria for cough in pediatric practice in various diseases. Rational antitussive therapy is based on: establishing a diagnosis of the disease; analysis of cough characteristics; intensity of the cough act, its duration; its impact on the patient's condition, and also taking into account the presence of obstructive respiratory syndrome. The use of combined mucoactive drugs that can have a complex effect on various pathogenetic mechanisms is one of the important areas in mucolytic cough therapy. Such an effective combination drug is a drug based on salbutamol, bromhexine and guaifenesin. Salbutamol promotes relaxation of the smooth muscles of the bronchi, which can prevent or eliminate bronchial obstruction; bromhexine has a mucolytic effect, which is indicated for respiratory infections occurring with hypersecretion of viscous sputum; guaifenesin is a mucoactive drug that liquefies sputum in the respiratory tract and helps increase cough productivity. These components have a synergistic effect on various pathogenetic mechanisms of inflammatory processes in the respiratory tract, which are accompanied by a cough with difficult sputum and an obstructive component.

Keywords: cough, children, interdisciplinary problem, combination therapy, bromhexine, guaifenesin, salbutamol

For citation: Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Kuznetsova OYu, Vetkin DA. Differential diagnosis of cough in paediatric practice: The role of combination therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-022>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно отчету Федеральной службы государственной статистики, заболевания дыхательной системы занимают первое место в структуре общей заболеваемости уже много лет [1]. По данным Европейского респираторного общества, до 30% обращений к врачу общей практики так или иначе связаны с развитием кашля [2]. Общемировая практика свидетельствует о том, что каждый взрослый человек переносит как минимум 2–3 эпизода острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), а дети – до 6–8 случаев ежегодно [3]. Кашель способен существенно снижать качество жизни, вызывая нарушение сна и дневной активности у детей, а также негативно влиять на успеваемость в школе [4].

Кашель является междисциплинарной проблемой и возможны различные причины его появления: пульмонологические, кардиологические, оториноларингологические, гастроэнтерологические, неврологические и др. [5, 6]. Среди пульмонологических причин кашель чаще является симптомом ОРВИ, острого и хронического бронхита, пневмонии, плеврита, бронхиальной астмы, туберкулеза, коклюша, паракклюша, интерстициальных заболеваний. Наиболее частые кардиологические причины кашля – сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, перикардит, пороки сердца. К оториноларингологическим причинам кашля относятся: риносинуситы, фарингиты, опухоли гортани, а также встречается рефлекторный кашель при патологии наружного и среднего уха. Причинами гастроэнтерологического кашля являются гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Следует отметить, что длительный сухой кашель и даже проявления бронхоспазма отмечаются за счет гиперреактивности зоны кашлевого рефлекса и бронхов, что могут вызывать некоторые медикаменты, в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) («капо-теновый» кашель), нестероидные противовоспалительные средства (ацетилсалициловая кислота и ее аналоги), блокаторы бета-адренорецепторов (анаприлин и его аналоги).

КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Важно классифицировать кашель по характеру: непродуктивный (сухой) возникает в начале воспаления слизистых, когда еще нет мокроты. Продуктивный (влажный) кашель вызывается скоплением мокроты, прекращается с ее удалением и возобновляется при ее накоплении. Продуктивный кашель наблюдается при заболеваниях, связанных с воспалительными (инфекционными) поражениями дыхательных путей, сопровождающихся гиперпродукцией бронхиальной слизи. Продуктивный кашель может оказаться неэффективным, т. е. по ряду причин не выполняющим свою дренажную функцию: в их числе недостаточно

выраженный кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, выраженная бронхиальная обструкция. При ОРВИ в большинстве случаев сухой кашель через 3–4 дня от начала респираторного заболевания переходит в продуктивный. Это связано с увеличением бокаловидных клеток, продуцирующих слизистый секрет [7].

Наиболее важным критерием, позволяющим выделить основные причины кашля, является его длительность [8]. Острый (кратковременный) – до 3 нед., как правило, обусловлен острыми вирусными инфекциями верхних и нижних дыхательных путей, наблюдается при пневмонии, при обострениях бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Подострый (затяжной, «постинфекционный») – от 3 до 8 нед., частой причиной такого кашля является гиперреактивность бронхов, развитие трахеобронхиальной дискинезии вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной и хламидийной инфекции. Подострый кашель часто носит затяжной характер и может быть не восприимчив к стандартной противокашлевой терапии. Хронический кашель (длительный) – более 8 нед. наблюдается при хронических синуситах, ХОБЛ, бронхоэктатической болезни, новообразованиях дыхательных путей и легких, абсцессе легкого. Непродуктивный хронический кашель нередко наблюдается у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, а также связан с приемом ряда лекарственных препаратов.

Так, проведенное исследование показало, что в 45% случаях родители неверно оценивают характер кашля у своих детей [9]. Причинами этого являются: слабый кашлевой рефлекс, большая вязкость мокроты, малая податливость легких, слабая воздушная струя во время кашлевого толчка и недостаточная глубина дыхания. При развитии гиперреактивности бронхов может возникать затруднение откашливания, что приводит к появлению непродуктивного кашля. Необходимо учитывать, что при одном и том же заболевании кашель может носить разный характер в зависимости от стадии и интенсивности воспалительного процесса. В случае ОРВИ сухой кашель с течением времени становится продуктивным, что связано с прогрессированием воспалительного процесса [10].

В клинической практике большое диагностическое значение имеют сведения о времени появления кашля, о его характере (сухой, влажный), продолжительности (острый, затяжной, хронический), а также о сопутствующих симптомах заболевания. У большинства больных кашель инфекционного генеза устраняется в течение 3–4 нед. [11].

Кашель не является диагнозом, это симптом какого-либо заболевания [12]. Для правильного выбора лечения необходимо установить диагноз заболевания, вызвавшего кашель у ребенка, оценить его продуктивность, давность и интенсивность, характер бронхиального секрета

(слизистый или гнойный, степень вязкости, «подвижности», количество и т. д.), влияние на состояние больного, наличие или отсутствие бронхоспазма.

При рините, синусите, аденоидите, фарингите кашель малопродуктивный, приступообразный. На его фоне отмечается затруднение носового дыхания, а также стекание слизисто-гнойного отделяемого по задней стенке глотки.

Стенозирующий ларинготрахеит характеризуется грубым «лающим» кашлем, афонией, осиплостью голоса. Также отмечается инспираторная одышка и втяжение уступчивых мест грудной клетки.

При бронхите кашель глубокий, в начале заболевания он сухой, а затем становится влажным. В легких выслушивается жесткое дыхание и появляются сухие и разнокалиберные влажные хрипы в легких. При обструктивном бронхите появляется экспираторная одышка, обилие сухих хрипов в легких, коробочный оттенок перкуторного звука.

При коклюше кашель приступообразный, имеющий спастический характер с репризами, чаще в ночное время. Кашель часто заканчивается рвотой, может быть апноэ.

Аспирация инородного тела характеризуется внезапно развивающимся приступом кашля, но не сопровождающимся репризами. Такой кашель может длиться непродолжительное время, при продвижении инородного тела в более мелкие бронхи он может прекратиться. Часто на этом фоне появляется инспираторная одышка и асимметрия аускультативной картины в легких.

Бронхиальная астма характеризуется приступообразным кашлем с отделением вязкой тягучей мокроты. Также отмечается экспираторная одышка, удушье при контакте с аллергеном или триггером на физическую нагрузку.

Кашель при пневмонии отрывистый, болезненный, в легких локально выслушиваются крепитирующие хрипы и отмечается притупление перкуторного звука. Диагноз подтверждается рентгенологическим исследованием.

При муковисцидозе кашель часто бывает навязчивым и мучительным из-за густой и вязкой мокроты, сопровождается признаками обструкции и хронической гипоксии (пальцы в виде барабанных палочек, ногти в виде часовых стекол). Наблюдаются и проявления кишечной формы муковисцидоза – похудание, полифекалия, жирный стул. Диагноз подтверждается исследованием электролитов пота.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) характеризуется появлением кашля после еды, в ночное время суток на фоне жалобы на изжогу и признаков поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Психогенный кашель является диагнозом исключения. Для него характерно отсутствие кашля во время сна и на фоне действия отвлекающих факторов. По характеру он чаще лающий, его отличительная особенность – регулярность и высокая частота. Эффективным методом лечения является элиминация стрессовых факторов и психотерапия.

Необходимо выделить ночной кашель, который характерен для бронхиальной астмы, ГЭРБ и ЛОР-патологии. Кашель у пациентов с бронхиальной астмой возникает чаще под утро вследствие усиления бронхоспазма; нередко он указывает на аллергию к клещам домашней пыли. Ночной кашель наблюдается также при ГЭРБ, а дети более

старшего возраста жалуются при этом на изжогу. Довольно часто ночной кашель возникает у детей с синуситом или аденоидитом вследствие постназального затекания слизи в гортань и подсыхания слизистой при дыхании ртом.

Утренний кашель может наблюдаться у детей довольно часто. Это связано с тем, что во время сна снижается чувствительность кашлевого центра и в бронхах может скапливаться мокрота. Приступ кашля по утрам с мокротой наблюдается также при гайморите. Это обусловлено тем, что только в горизонтальном положении происходит попадание экссудата из околоносовой пазухи в нижерасположенные дыхательные пути, что и ведет к появлению кашля.

Кашель при физической нагрузке является признаком гиперреактивности бронхов, наблюдается у большинства больных бронхиальной астмой.

Кашель при глубоком вдохе сопровождается болью, указывает на раздражение плевры (плеврит, плевропневмония), проходит после обезболивания. Такой же кашель может отмечаться при рестриктивных процессах и бывает связан с повышением ригидности легких (аллергический альвеолит).

Битональный кашель (низкий, затем высокий тон) возникает при туберкулезных грануляциях из лимфобронхиального свища, иногда может быть при инородных телах крупных бронхов.

Кашель стокато характерен для респираторного хламидиоза у детей первых месяцев жизни. Такой кашель сухой, отрывистый, звонкий, следует приступами, но без реприз. Положительная динамика отмечается при правильном этиотропном лечении.

КАШЕЛЬ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ

Несмотря на большое количество причин кашля в педиатрической практике, чаще всего кашель обусловлен ОРВИ как верхних, так и нижних дыхательных путей. При этом в дифференциальной диагностике остро возникшего кашля важно убедиться в его связи с инфекцией (повышение температуры, наличие катарального синдрома) [13].

Адекватное лечение кашля в случае инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных ОРВИ, должно включать комплексную терапию – этиотропную, патогенетическую и симптоматическую [14].

Рациональная противокашлевая терапия основывается на установлении диагноза заболевания, анализе особенностей кашля (отхождение мокроты, характер отделяемого бронхиального секрета – слизистый или гнойный, вязкость, количество и др.); интенсивности кашлевого акта, его длительности; влиянии кашля на состояние больного, его сон; наличии обструкции дыхательных путей и др.

Противокашлевые препараты в педиатрии применяются ограниченно. Необходимо отметить, что большинству больных ОРВИ использование противокашлевых лекарственных средств не рекомендуется. Показанием для их назначения коротким курсом (3–4 дня) может быть сухой, непродуктивный, навязчивый и мучительный кашель, при одышке и затрудненном вдохе, нарушающий самочувствие.

МУКОАКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ

Мукоактивные препараты назначают при влажном кашле, который возникает из-за поражения нижних дыхательных путей. Их делят на муколитики (N-ацетилцистеин, эрдостеин), мукорегуляторы (карбоцистеин), мукокинетики (амброксол, бромгексин) и экспекторанты (отхаркивающие средства), а также комбинированные препараты. Основной целью назначения мукоактивных средств является восстановление мукоцилиарного клиренса и эффективное выведение секрета из дыхательных путей [15].

Использование комбинированных мукоактивных лекарственных средств, которые способны оказывать комплексное действие на различные патогенетические механизмы, является одним из важных направлений в муколитической терапии [16]. В одном препарате объединено несколько активных компонентов, что значительно повышает эффективность работы мукоцилиарного клиренса. Это способствует устранению ряда клинических симптомов, уменьшает количество применяемых медикаментов и снижает вероятность возникновения побочных эффектов, одновременно повышая приверженность пациента к терапии [13, 17].

Одним из комплексных эффективных препаратов, используемых в терапии кашля в педиатрической практике, является Бромгексумб (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия), который содержит в составе бромгексин, сальбутамол и гвайфенезин. Данная комбинация оказывает тройное действие: бронхолитическое, отхаркивающее и муколитическое. Препарат выпускается в двух формах: сироп и таблетки. В составе Бромгексумб экспекторанта содержится 2,0 мг бромгексина гидрохлорида, 50,0 мг гвайфенезина и 1,0 мг сальбутамола сульфата. Детям от 2 до 6 лет назначается форма сиропа Бромгексумб экспекторант по 5 мл 3 раза в сутки, а детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 5–10 мл, старше 12 лет и взрослым – по 10 мл 3 раза в сутки. Таблетки Бромгексумб также применяются у детей, но только с 6 лет до 12 лет – по 1/2 или по 1 таблетке 3 раза в сутки, а старше 12 лет и взрослым – по 1 таблетке внутрь 3 раза в сутки.

Входящий в состав Бромгексумба бромгексин оказывает муколитический эффект, который показан при респираторных инфекциях, протекающих с гиперсекрецией вязкой мокроты. Бромгексин увеличивает серозный компонент бронхиального секрета; стимулирует реснички мерцательного эпителия, снижает вязкость мокроты, увеличивает ее объем и улучшает отхождение [18, 19]. Сальбутамол является селективным β_2 -адренорецептором и способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, что может предотвратить или устранить бронхиальную обструкцию. Сальбутамол также способствует снижению проницаемости капилляров и уменьшению отека тканей, что очень актуально в педиатрической практике, т. к. у детей имеется обильное кровоснабжение дыхательных путей, узкий просвет бронхов с их гиперреактивностью. Учитывая эти особенности строения у детей, оба механизма действия сальбутамола играют ключевую роль при лечении бронхоолитов, острых бронхитов и купировании бронхообструкции.

Третий компонент препарата – гвайфенезин является мукоактивным препаратом, разжижающим мокроту

респираторного тракта и способствующим повышению продуктивности кашля. Гвайфенезин увеличивает объем бронхиального секрета и снижает вязкость слизи [20], а также оказывает непосредственное воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей, включая подавление выработки муцина, снижение вязкоэластичности слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса [21]. Кроме этого, препарат воздействует на другие процессы, включая ингибирование чувствительности к кашлевому рефлексу.

Подтверждением эффективности служат результаты исследования, которые показали преимущество комбинированной терапии действующих веществ, входящих в состав препарата Бромгексумб в лечении заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [22].

ОТХАРКИВАЮЩАЯ РАСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Стоит обратить внимание и на роль отхаркивающих лекарственных средств рефлекторного действия, среди которых демонстрируют эффективность препараты на основе растительного состава.

Препараты на основе сухого экстракта корней алтея (Мукалтишка в форме сиропа) показаны при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой (трахеит, трахеобронхит, бронхит), в составе комплексной терапии¹, т. к. алтея корней экстракт сухой обладает рефлекторным отхаркивающим, а также местным противовоспалительным действием. Мукалтишка назначается детям до 12 лет по 1 чайной ложке сиропа, предварительно разведенной в 1/4 стакана теплой воды, 4–5 раз в день после еды. Детям с 12 лет и взрослым – по 1 столовой ложке сиропа, предварительно разведенной в 1/2 стакана теплой воды, 4–5 раз в день после еды. Длительность лечения составляет 10–15 дней.

Интерес представляют комбинированные препараты на основе натрия гидрокарбоната и травы термопсиса ланцетного (Термопсол, таблетки). Препарат является эффективным средством от кашля на растительной основе², учитывая, что его компоненты – трава термопсиса обладает отхаркивающим действием, разжижая мокроту, облегчает ее выведение из дыхательных путей, и натрия гидрокарбонат – также способствуют снижению вязкости мокроты. Термопсол назначают детям старше 12 лет и взрослым по 1 таблетке 2–3 раза в день в течение 3–5 дней. Препарат показан при кашле с трудноотделяемой мокротой (трахеит, бронхит) в составе комплексной терапии и рекомендацией обильного питья во время лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, кашель является междисциплинарной проблемой, и возможны различные причины его появления: пульмонологические, кардиологические, оториноларингологические, гастроэнтерологические, неврологические и др. Несмотря на большое количество причин кашля

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мукалтишка® сироп.

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Термопсол®. Регистрационный номер: ЛС-001363.

в педиатрической практике, чаще всего кашель обусловлен ОРВИ как верхних, так и нижних дыхательных путей. При этом в дифференциальной диагностике остро возникшего кашля важно убедиться в его связи с инфекцией (повышение температуры, наличие катарального синдрома). Рациональная противокашлевая терапия основывается на установлении диагноза заболевания; анализе особенностей кашля; интенсивности кашлевого акта, его длительности; влиянии кашля на состояние больного, его сон; наличии обструкции дыхательных путей. Использование комбинированных мукоактивных лекарственных средств, которые способны оказывать комплексное действие на различные

патогенетические механизмы, является одним из важных направлений в муколитической терапии кашля [23]. К одним из наиболее эффективных комбинированных препаратов стоит отнести препарат Бромгекомб, содержащий в своем составе сальбутамол, бромгексин и гвайфенезин, оказывающий синергическое действие на различные патогенетические механизмы воспалительных процессов в дыхательных путях, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой и обструктивным компонентом.



Поступила / Received 25.12.2024

Поступила после рецензирования / Revised 14.01.2025

Принята в печать / Accepted 04.02.2025

Список литературы / References

- Кириллова ГН, Никитина СЮ, Харьковская ТЛ, Чумарина ВЖ, Шаповал ИН, Агеева ЛИ и др. *Здравоохранение в России (2019)*. М.: 2019. 171 с.
- Vogelberg C, Cuevas Schacht F, Watling CP, Upstone L, Seifert G. Therapeutic Principles and Unmet Needs in the Treatment of Cough in Pediatric Patients: Review and Expert Survey. *BMC Pediatrics*. 2023;23(1):34. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03814-0>.
- Генне НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS. Managing of Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):303–329. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>.
- Weinberger M, Hurvitz M. Diagnosis and Management of Chronic Cough: Similarities and Differences Between Children and Adults. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-757. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25468.1>.
- Бабак СЛ, Горбунова МВ, Малайвин АГ. Стратегия муколитической терапии: амброксол. *Терапия*. 2021;(1):154–161. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/archive/article/39957>.
- Babak SL, Gorbuнова MV, Malyavin AG. Strategy of mucolytic therapy: ambroxol. *Therapy*. 2021;(1):154–161. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/archive/article/39957>.
- Зайцев АА, Макаревич АМ. Острые респираторные вирусные инфекции: направления диагностики и рациональной терапии (как избежать ошибок?). *Consilium Medicum*. 2024;26(3):159–163. <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.3.202739>.
- Zaitsev AA, Makarevich AM. Acute respiratory viral infections: directions for diagnosis and rational therapy (how to avoid mistakes?): A review. *Consilium Medicum*. 2024;26(3):159–163. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2024.3.202739>.
- O'Grady KF, Drescher BJ, Goyal V, Phillips N, Acworth J, Marchant JM, Chang AB. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1044–1048. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2017-312848>.
- Donnelly D, Everard ML. "Dry" and "wet" cough: how reliable is parental reporting? *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000375. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000375>.
- Никитин ВА, Маркс СИ, Толстых ЕМ, Васильева ДВ. Клинические варианты кашлевого рефлекса и их коррекция. *Пульмонология*. 2016;26(2):238–245. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-238-245>.
- Nikitin VA, Marks SI, Tolstykh EM, Vasil'eva LV. Clinical phenotypes of cough reflex and their correction. *Pulmonologiya*. 2016;26(2):238–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-2-238-245>.
- Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*. 2013;347:f7027. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7027>.
- Колосова НГ, Шахназарова МД, Шаталина СИ. Диагностика и лечение кашля у детей. *Медицинский совет*. 2017;(1):140–143. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-140-143>.
- Kolosova NG, Shakhnazarova MD, Shatalina SI. Diagnosis and treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(1):140–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-140-143>.
- Sonoda K, Nayak R. Chronic Cough: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 2024;110(2):167–173. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39172674>.
- Cheng ZR, Chua YX, How CH, Tan YH. Approach to chronic cough in children. *Singapore Med J*. 2021;62(10):513–519. <https://doi.org/10.11622/smedj.2021200>.
- Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ. Особенности мукоактивной терапии в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2022;(1):97–104. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.
- Lokshina EE, Zaytseva OV. Peculiarities of mucoactive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):97–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-97-104>.
- Касанаве ЕВ, Генне НА, Хачатрян ЛГ, Асеева ЕВ, Озерская ИВ. Лечение затяжного кашля у детей – выбор комбинированной терапии. *Медицинский совет*. 2024;(19):95–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-19-1-95-102>.
- Kasanave EV, Genne NA, Khachatryan LG, Aseeva EV, Ozerskaia IV. Treatment of prolonged cough in children – choice of combination therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;(19):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-19-1-95-102>.
- Arain Z, Lakser O. Contemplating Chronic Cough in Children. *Pediatric Annals*. 2019;48(3):e115–e120. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190221-01>.
- Wang Y, Zhang Y, Chen X, Xue K, Zhang T, Ren X. Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets in Treating Pediatric COVID-19: A Protocol for Meta-analysis and Systematic Review. *Medicine*. 2020;99(37):e22114. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022114>.
- Ahmadi E, Afrooghe A, Soltani ZE, Elahi M, Shayan M, Ohadi MAD, Dehpour AR. Beyond the lungs: Exploring diverse applications of bromhexine and ambroxol. *Life Sci*. 2024;353:122909. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122909>.
- Мубаракшина ОА, Сомова МН, Батищева ГА. Патогенетические подходы к комбинированной фармакотерапии кашлевого синдрома. *Терапия*. 2023;9(7):226–233. <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226-233>.
- Mubarakshina OA, Somova MN, Batishcheva GA. Pathogenetic Approaches to Combined Pharmacotherapy of Cough Syndrome. *Therapy*. 2023;9(7):226–233. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2023.7.226-233>.
- Кузнецова НЕ. Коморбидные состояния при экссудативном среднем отите у детей: фокус на кашель. *Медицинский совет*. 2024;18(1):108–113. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-022>.
- Kuznetsova NE. Comorbidities of exudative otitis media in children: focus on cough. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2024-022>.
- Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
- Drozdov VN, Serebrova NY, Vorobyeva OA, Starodubtsev AK, Dobrovolsky OV. Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
- Зайцев АА. Кашель: в фокусе протуссивная терапия. *РМЖ*. 2018;26(10–1):22–25. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelynykh_putey/Kashely_vfokus_protussivnaya_terapiya/.
- Zaitsev AA. Cough: the focus is on proactive therapy. *RMJ*. 2018;26(10–1):22–25. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezn_dykhatelynykh_putey/Kashely_vfokus_protussivnaya_terapiya/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Концепция и дизайн исследования – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Написание текста – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Сбор и обработка материала – Т.Г. Маланичева, О.Ю. Кузнецова

Обзор литературы – О.Ю. Кузнецова, Д.А. Веткин

Анализ материала – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, О.Ю. Кузнецова

Редактирование – Н.В. Зиятдинова

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Study concept and design – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Text development – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Collection and processing of material – Nelli V. Ziatdinova, Olga Yu. Kuznetsova

Literature review – Olga Yu. Kuznetsova, Danil A. Vetkin

Material analysis – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova, Olga Yu. Kuznetsova

Editing – Nelli V. Ziatdinova

Approval of the final version of the article – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

Информация об авторах:

Маланичева Татьяна Геннадьевна, д.м.н., главный внештатный детский пульмонолог-эксперт г. Казани, профессор кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; tgmal@mail.ru

Зиятдинова Нелли Валентиновна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

Кузнецова Ольга Юрьевна, д.м.н., доцент кафедры охраны здоровья Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; OLYKuznecova@kpfu.ru

Веткин Данил Андреевич, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; xjasonderx@gmail.com

Information about the authors:

Tatyana G. Malanicheva, Dr. Sci. (Med.), Chief Visiting Paediatric Pulmonology Expert for Kazan, Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Intermediate Level Paediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; ziatdin@mail.ru

Olga Yu. Kuznetsova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Health Protection at the Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia; OLYKuznecova@kpfu.ru

Danil A. Vetkin, Student of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; xjasonderx@gmail.com

Безопасная антипиретическая терапия

Т.Е. Таранушенко, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

В публикации представлена актуальная информация по пиретическим ситуациям в педиатрической практике. Наряду с известными данными, обращено внимание на терминологические особенности и необходимость дифференцированного подхода к состояниям, сопровождающимся повышением температуры тела, а также рассмотрены патогенетические и клинические аспекты как гипертермии, так и лихорадки. Подробно описаны термины «гипертермия», «пирексия», «пирогенная лихорадка», которые не являются синонимами. Высокая температура тела может быть вызвана лихорадкой или гипертермией. Различия этих определений очевидны и принципиальны, поскольку имеют разные причины, клинические проявления и терапевтические стратегии. В работе обозначены показания к проведению антипиретической терапии с акцентом на механизмы действия рекомендуемых лекарственных средств, представлены основные характеристики и отличительные особенности основных жаропонижающих препаратов. Важным является раздел статьи, посвященный анализу приоритетных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по сравнительной оценке эффективности различных подходов к лечению лихорадки монотерапией парацетамолом или ибупрофеном, а также попеременного или комбинированного использования этих препаратов. В пользу целесообразности одновременного применения двух препаратов указывают данные ряда исследований, которые свидетельствуют о некоторых отличиях клинического эффекта. Показано, что парацетамол оказывает более быстрый, а ибупрофен имеет более продолжительный жаропонижающий эффект. Результаты обзора представляют научный интерес, заслуживают внимания практикующих врачей, подтверждают важность проблемы антипиретической терапии в детском возрасте на основе персонализированного подхода. В статье обращено внимание на то, что парацетамол и ибупрофен рекомендованы к применению в качестве жаропонижающих средств и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения, клиническими и национальными программами для применения в педиатрии в качестве жаропонижающих средств.

Ключевые слова: лихорадка, гипертермия, снижение температуры, антипиретическая терапия, жаропонижающие лекарственные средства, дети, подростки

Для цитирования: Таранушенко Т.Е. Безопасная антипиретическая терапия. *Медицинский совет.* 2025;19(1):75–82. <https://doi.org/10.21518/ms2025-024>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Safe antipyretic therapy

Tatiana E. Taranushenko, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

The publication presents current information on pyretic situations in pediatric practice. Along with known data, attention is drawn to terminological features and the need for a differentiated approach to conditions accompanied by an increase in body temperature, and pathogenetic and clinical aspects of both hyperthermia and fever are considered. The terms hyperthermia, pyrexia, pyrogenic fever, which are not synonyms, are described in detail. High body temperature can be caused by fever or hyperthermia. The differences between these definitions are obvious and fundamental, since they have different causes, clinical manifestations, and therapeutic strategies. The work identifies indications for antipyretic therapy with an emphasis on the mechanisms of action of recommended drugs, presents the main characteristics and distinctive features of the main antipyretic drugs. An important section of the article is devoted to the analysis of priority randomized placebo-controlled studies on the comparative evaluation of the effectiveness of various approaches to the treatment of fever with monotherapy with paracetamol or ibuprofen, as well as the alternate or combined use of these drugs. The data of a number of studies, which show some differences in the clinical effect, support the expediency of using the two drugs simultaneously. It has been shown that paracetamol has a faster antipyretic effect, while ibuprofen has a longer-lasting effect. The results of the review are of scientific interest, deserve the attention of practicing doctors, confirm the importance of the problem of antipyretic therapy in childhood based on a personalized approach. The article draws attention to the fact that paracetamol and ibuprofen recommended for use as antipyretic agents and are officially recommended by the World Health Organization, clinical and national programs for use in pediatrics as antipyretic agents.

Keywords: fever, hyperthermia, fever treatment, antipyretic drugs, children, adolescents

For citation: Taranushenko TE. Safe antipyretic therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):75–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-024>.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Повышение температуры тела, как одного из симптомов заболеваний, впервые обозначил немецкий врач Wunderlich (1868 г.), предложивший термометрию тела в качестве метода объективной оценки контроля за течением болезни. Важно, что лихорадка относится к первым признакам заболевания у ребенка, является защитной реакцией организма в борьбе с патогенами и рассматривается как ведущая причина инфекции. Инфекционный генез лихорадки наблюдается у 74% госпитализированных пациентов. У большинства детей умеренная лихорадка (до 38,5 °C) не вызывает опасений, однако в отдельных случаях (2–8%) возможны фебрильные судороги (короткие приступы на фоне температуры от 38 °C и выше, длительностью до 3 мин без последующих осложнений)¹ [1, 2].

ТЕРМИНОЛОГИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Нормальная температура тела определяется значениями в интервале от 36 до 37,5 °C с индивидуальной изменчивостью 0,5–1 °C в зависимости от ряда причин: возраст (более высокие значения в первые месяцы и годы жизни ребенка как результат активного метаболизма), время суток (наиболее низкие значения с 4:00 до 6:00 и более высокие в конце дня – с 16:00–18:00 ч), физическая активность, погода, прием пищи и напитков, менструальный цикл и т. д.

Термины «гипертермия», «пирексия», «пирогенная лихорадка» не являются синонимами [3]. Высокая температура тела может быть вызвана лихорадкой или гипертермией. Различия этих определений очевидны и принципиальны, поскольку имеют разные причины, клинические проявления и терапевтические стратегии (табл. 1).

Пирексия – медицинский термин, который означает повышение температуры тела выше нормальных значений, и относится к адаптивным состояниям (естественный ответ на различные ситуации), при которых температура тела пациента поднимается выше 38,2 °C в ответ на стресс-ситуацию и сопровождается повышением температуры как ядра тела (температура внутренних органов, которая является относительно постоянной 37 ± 0,5 °C и обеспечивает постоянство гомеостаза и поддержание динамического равновесия реакций организма), так и изменением состояния термоустановочной точки гипоталамуса в ответ на множество факторов инфекционной и неинфекционной природы. Пирексию инфекционного генеза разделяют на внегоспитальную и госпитальную (для выбора диагностической и лечебной тактики) [4].

Гипертермия («ложная» лихорадка) означает повышение температуры, которое не связано с присутствием в организме пирогенов, не сопровождается перестройкой термоустановочной точки (hypothalamic set-point), обусловлено избытком экзогенного и/или эндогенного теплосодержания и сопровождается усилением теплоотдачи с расширением сосудов. Ситуации, которые увеличивают теплопродукцию, включают прием медикаментов, наркотиков,

перегревание, воздействие температуры окружающей среды (тепловой удар), физическую активность, овуляцию, серотониновый синдром на фоне препаратов, стимулирующих продукцию серотонина (гипертермия в сочетании с проявлениями вегетативной нестабильности, а также когнитивными и нервно-мышечными изменениями с тремором, гиперрефлексией и клонусом) и т. д. Клиническими состояниями с неинфекционной гипертермией также могут быть гипертиреоз, адреналовый криз, синдром Стивенса – Джонсона, тромбоэмболия, субарахноидальное кровоизлияние, острый панкреатит, неопластический синдром, гемотрансфузионная реакция, злокачественная гипертермия (наследственные мутации в рианодинном рецепторе), синдром отмены опиоидов. Неинфекционный генез гипертермии обсуждается только после исключения инфекционной причины повышения температуры [4, 5].

Лихорадкой принято считать аномальное повышение температуры тела, которое является реакцией организма на различные патологические стимулы и характеризуется серией событий, начинающихся с выброса цитокинов и повышением продукции простагландина E2 (ПГЕ2). Далее наступают изменения в центре терморегуляции с перестройкой термоустановочной точки. Лихорадка является частью биологической реакции, генерируемой и контролируемой терморегуляторным центром гипоталамуса, который обычно не допускает превышения температуры более 41 °C (при условии, что отсутствует обезвоживание и функционируют вегетативные механизмы, контролирующие теплоотдачу) [1].

Пирогенная лихорадка является ответом на микробное присутствие и обусловлено каскадом реакций. При встрече с экзогенными пирогенами (например, микроорганизмы) и/или эндогенными (например, белки клеточного

● **Таблица 1.** Основные различия между лихорадкой и гипертермией

● **Table 1.** Main differences between fever and hyperthermia

Критерии	Лихорадка	Гипертермия
Триггеры	Присутствие экзогенных пирогенов (преимущественно микробные патогены и токсины)	Нет связи с действием экзогенных пирогенов
Центр терморегуляции	Стимуляция эндогенными пирогенами (пирогенные цитокины)	Имеется «разбалансировка» терморегуляции
Термоустановочная точка	Перестройка терморегуляции с включением механизмов повышения температуры	Нет перестройки
Механизм развития	Защитно-приспособительная реакция, созданная организмом с ограничением теплоотдачи и спазмом сосудов	Несостоятельность механизмов терморегуляции с усилением теплоотдачи и расширением сосудов
Клинические проявления	Озноб, холодная кожа	Горячая, сухая, покрасневшая кожа
Температура тела	Обычно 38–41 °C	Может превышать 41 °C
Тактика	Клиническое обследование на инфекцию	Уточнение происхождения гипертермии

¹ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

распада, интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли- α) происходит синтез ПГЕ2 с участием фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). ПГЕ2, который действует на центр терморегуляции в гипоталамусе, повышает чувствительность холодовых рецепторов гипоталамуса, изменяет состояние термоустановочной точки, стимулирует теплопродукцию, снижает теплоотдачу, что приводит к повышению температуры тела [1, 3–5].

Реакция на медикаментозную антипиретическую терапию позволяет дифференцировать гипертермию от пирогенной лихорадки. Фебрильный подъем температуры тела, который не реагирует на антипиретические препараты, чаще наблюдается при гипертермии, а ответ на проведение фармакологической терапии указывает на лихорадку [1, 4–6].

Целесообразность пирогенной лихорадки

При повышении температуры:

- замедляется рост некоторых бактерий и репликация вирусов
- повышается антимикробная активность лекарственных препаратов
- активируется врожденный иммунитет, направленный на возбудителя
- стимулируется трансформация лимфоцитов, образование цитолитических клеток, активность В-клеток и синтез иммуноглобулинов.

Негативные эффекты лихорадки

При фебрильной лихорадке:

- увеличение смертности (при температуре выше 40 °C доказано повреждающее действие лихорадки на органы и клетки)
- повреждение головного мозга с повышением внутричерепного давления (в диапазоне 38,3–39,5 °C)
- подъем температуры на 1 °C увеличивает потребление кислорода на 10%, усиливает метаболические затраты с развитием гипогликемии, лактоацидоза и гиперкалиемии, повышает частоту сердечных сокращений на 10 ударов в минуту, приводит к ухудшению сократительной способности миокарда и сокращению времени диастолы
- эндогенные пирогены (цитокины, высвобождаемые моноцитами и макрофагами в ответ на антигенные стимулы) усиливают катаболизм в мышечной ткани (рабдомиолиз), приводят к отрицательному азотистому балансу, снижают моторику желудка и кишечника, увеличивают проницаемость слизистой желудочно-кишечного тракта и риск транслокации абдоминальных патогенов [4].

Клинический осмотр лихорадящего пациента включает обязательную оценку основных симптомокомплексов для решения о дальнейшей тактике.

В практической работе используется система «Светофор», главной особенностью которой считается оценка рисков тяжести по 5 категориям ведущих клинических симптомокомплексов (табл. 2).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Решение вопроса о необходимости снижения температуры у детей принимается персонально, зависит от конкретного случая и клинических обстоятельств (возраст, анамнез, основное заболевание, степень нарушенного самочувствия и т. д.). Важно понимать, что высокая температура тела может увеличивать потребность в кислороде, ухудшать существующий дыхательный дистресс, усугублять существующие заболевания сердца, приводить к декомпенсации заболеваний с метаболическими расстройствами, поэтому лечение лихорадки у тяжелых пациентов является обязательным и направлено на снижение гиперметаболических реакций, а также их клеточных, органических и системных проявлений.

Современная педиатрическая практика заключается в обоснованности принятия решения по снижению температуры и определяется конкретными ситуациями, основанные из которых перечислены ниже² [5–9].

² The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

● **Таблица 2.** «Истинная» лихорадка: оценка рисков тяжелых состояний у детей
● **Table 2.** “Real” fever: assessing the risk associated with the condition in children

Симптомы	«Зеленый» – низкий риск	«Желтый» – средний риск	«Красный» – высокий риск
Окраска (кожи, слизистых)	Нормальная	Бледная	Бледная/серая/синушная
Активность	Отвечает на обращение Выглядит довольным или улыбается Бодрствует или быстро пробуждается Сильный нормальный плач или не плачет	Не отвечает нормально на обращение Не улыбается Пробуждается только при длительной стимуляции Снижение активности	Не реагирует на обращение, выглядит больным Не пробуждается Крик слабый, высокий, непрерывный
Система органов дыхания	Норма	Напряжение крыльев носа Тахипноэ: >50 в минуту (6–12 мес.), >40 в минуту (>12 мес.) Сатурация ≤95% Хрипы в легких	Шумное дыхание Тахипноэ >60 в минуту Умеренное/сильное втяжение межреберий
Сердечно-сосудистая система и гидратация	Нормальная кожа и глаза Влажные слизистые оболочки	ЧСС: >160 уд/мин (дети до 1 г.), >150 уд/мин (дети 1–2 г.), >140 уд/мин (дети 2–5 лет) Капиллярный тест ≥3 сек Сухость слизистых Плохой аппетит Снижение диуреза	Симптомы желтой зоны + Снижение тургора кожи, признаки экзикоза
Другое	Ни одного симптома из «желтой» и «красной» зоны	Возраст 3–6 мес., T ≥39 °C Лихорадка дольше 5 дней Озноб Отек конечностей или суставов Нет опоры на ноги	Возраст <3 мес., T ≥38 °C Небледнеющая сыпь Выбухающий родничок Ригидность затылочных мышц Эпилептический статус Очаговые симптомы Фокальные судороги

1. Адекватная реакция на повышение температуры (теплоотдача соответствует теплопродукции) – нормальное самочувствие ребенка, розовая или умеренно гиперемизированная кожа, влажная и теплая на ощупь («розовая лихорадка») – не требуется применения жаропонижающих средств.

2. Неадекватная реакция на повышение температуры (повышенная теплопродукция при недостаточной теплоотдаче) с выраженным ознобом, нарушениями периферической гемодинамики (бледность, мраморность, акроцианоз, холодные конечности, положительный симптом «белого пятна») – прогностически неблагоприятная ситуация («бледная лихорадка»), требует назначения жаропонижающих средств.

3. Повышение температуры у детей раннего возраста на фоне инфекционного заболевания с признаками токсикоза (проявления инфекционно-токсического синдрома с нарушенным самочувствием), стойкое (6 и более часов) и значительное (выше 39–40,0 °C), с нарушением микроциркуляции, метаболическими расстройствами и нарастающей дисфункцией жизненно важных органов и систем – требует назначения жаропонижающих средств и этиопатогенетической терапии основного заболевания.

4. Повышение температуры на фоне острых микроциркуляторных нарушений, токсикоза, декомпенсации терморегуляции (нарастание теплопродукции при неадекватно сниженной теплоотдаче), с высоким риском развития метаболических нарушений и отека мозга – требует назначения жаропонижающих средств в сочетании с комплексной неотложной терапией.

5. Другие показания для назначения антипиретической терапии:

- повышение температуры до 39,0 °C при ректальном измерении³
- повышение температуры тела выше 39,0 °C в сочетании с мышечной и/или головной болью у ранее здорового ребенка
- повышение температуры тела выше 38,0–38,5 °C у детей с фебрильными судорогами в анамнезе
- повышение температуры тела выше 38,5 °C у детей с тяжелыми заболеваниями сердца и легких
- повышение температуры тела выше 38,0 °C у детей первых 3 мес. жизни.

Рациональное назначение жаропонижающей терапии при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) у детей старше 3 лет активно обсуждалось на XIII Образовательном международном консенсусе по респираторной медицине в педиатрии, проведенном под эгидой Российского педиатрического респираторного общества, Российского респираторного общества, Межрегиональной ассоциации специалистов респираторной медицины в июле 2024 г., и на «Консенсусе экспертов: готовимся к респираторному сезону» в октябре 2024 г. [8]. В ходе обсуждения существующих подходов к лечению лихорадки на фоне ОРВИ предложен алгоритм ведения температурящих детей старше 3 лет на амбулаторном этапе (рис.).

АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Североамериканские индейцы и древние египтяне были знакомы с терапевтическими эффектами ивой коры, содержащей салицилаты. Гиппократ рекомендовал жевать листья ивы для обезболивания родов. Позднее, в 1853 г., была синтезирована молекула аспирина и началось создание современных анальгетиков и жаропонижающих средств. В 1988 г. Всемирная организация здравоохранения исключила аспирин из списка основных лекарственных средств после сообщений о тяжелых последствиях применения с развитием синдрома Рейе и других побочных токсических эффектах (угнетение функции тромбоцитов, гастропатии, желудочно-кишечные кровотечения, развитие бронхиальной астмы). В настоящее время аспирин не рекомендуется как жаропонижающее средство, а наиболее часто используемыми жаропонижающими средствами у детей и подростков являются парацетамол (ацетаминофен) и ибупрофен.

Антипиретические эффекты лекарственных средств реализуются посредством ингибирования ЦОГ – фермента, ответственного за превращение арахидоновой кислоты в простагландины и лейкотриены. Цитокины, продукция которых инициирована пирогенами, попадая в кровоток, достигают преоптической области гипоталамуса (терморегуляторного центра), активируют клеточную фосфолипазу A2 и высвобождают арахидоновую кислоту (АК), которая становится субстратом для циклооксигеназного пути метаболизма с образованием простагландинов, особенно ПГЕ2. Небольшая липидная молекула ПГЕ2 легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, транспортируется в центр терморегуляции гипоталамуса, изменяет состояние термоустойчивочной точки с включением механизмов повышения температуры [9; 10, с. 52–55; 11, с. 589–605; 12].

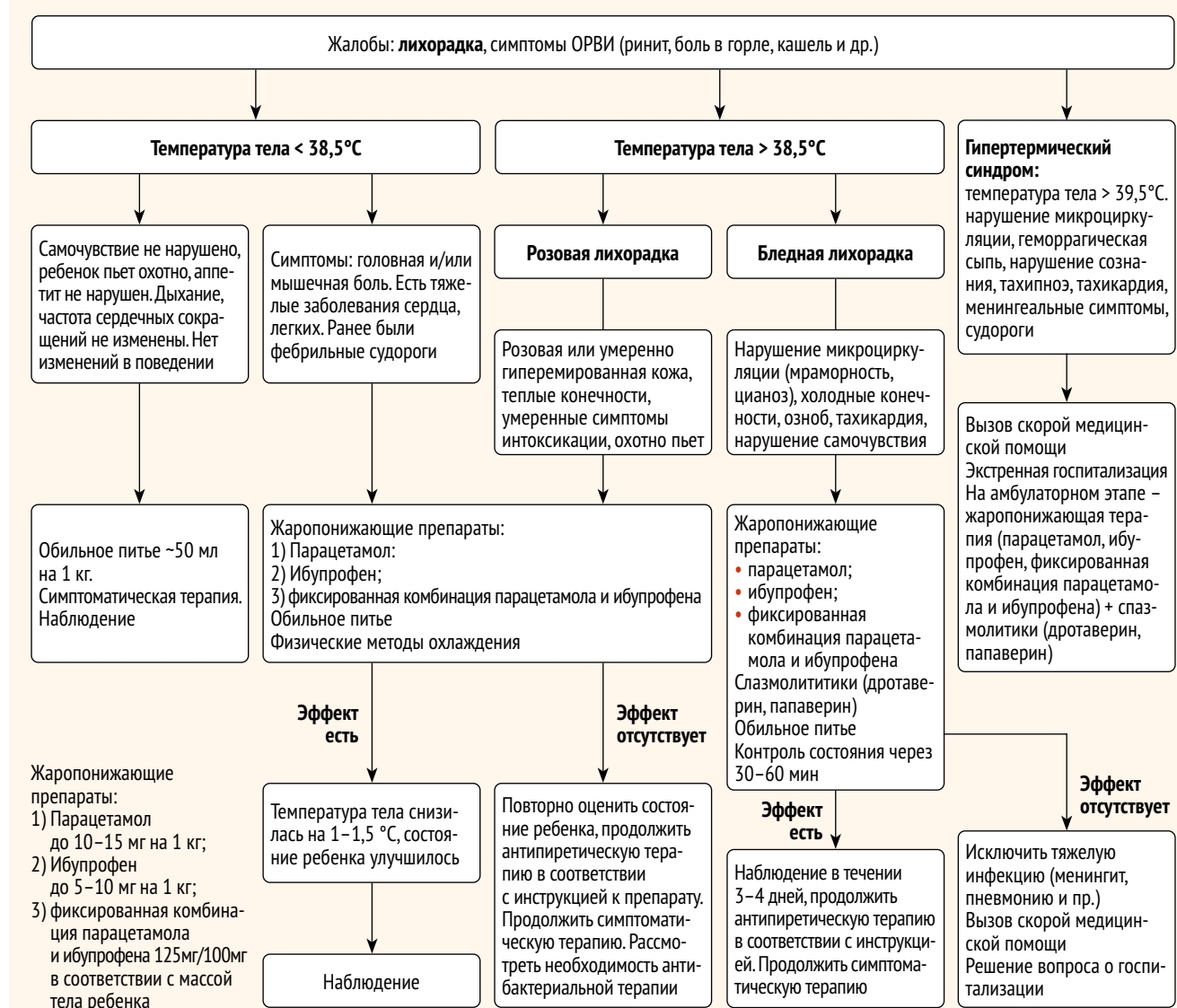
Механизм действия жаропонижающих препаратов имеет некоторые различия, которые определяются активностью изоферментов ЦОГ:

■ ЦОГ-1 направляет метаболизм АК на реализацию физиологических функций – образование ПГ, оказывающих цитопротективное действие на слизистую оболочку желудка, регулирующих функцию тромбоцитов, процессы микроциркуляции и т. д. С блокадой ЦОГ-1 связывают нежелательные реакции при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами.

■ ЦОГ-2 образуется только при воспалительных процессах под влиянием цитокинов. При воспалении метаболизм АК активизируется, повышается синтез ПГ, лейкотриенов, увеличивается высвобождение биогенных аминов, свободных радикалов, NO, что определяет развитие ранней стадии воспалительного процесса. Блокада антипиретиками ЦОГ-2 в ЦНС приводит к жаропонижающему и анальгезирующему эффекту (центральное действие), а снижение содержания ПГ в зоне воспаления обеспечивает периферическое, противовоспалительное действие и определяет клиническую эффективность [11, с. 589–605; 12–14].

³ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

- **Рисунок.** Алгоритм назначения жаропонижающей терапии у детей старше 3 лет
 ● **Figure.** Algorithm for antipyretic therapy in children over 3 years



ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АНТИПИРЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (ПАРАЦЕТАМОЛ И ИБУПРОФЕН) В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ибупрофен и парацетамол являются одними из наиболее востребованных ЛС в педиатрической практике и относятся к препаратам первого выбора у детей⁴ [1, 2, 7–9]. Традиционно рекомендуемые жаропонижающие препараты отвечают следующим требованиям:

- эффективность и безопасность
- назначение детям с первых месяцев жизни (с 3-месячного возраста); разовые дозы парацетамола составляют 10–15 мг/кг, ибупрофена – 5–10 мг/кг.
- повторное использование антипиретиков возможно не ранее чем через 4–5 ч, но не более 4 раз в сутки; недопустимо курсовое применение антипиретиков без уточ-

нения причин лихорадки, препараты назначаются только на фебрильную пирексию и под контролем термометрии

- хорошая переносимость и безопасность при использовании по показаниям и в соответствии с инструкцией к препаратам

- возможность нежелательных реакций преимущественно со стороны желудочно-кишечного тракта (абдоминальные боли, диспепсический синдром, НПВП-гастропатия), реже в виде аллергических реакций, склонности к кровотечениям, крайне редко наблюдается нарушение функции печени и почек.

Парацетамол (ацетаминофен). Препарат является активным метаболитом ацетанилида и фенацетина, блокирует ЦОГ преимущественно в ЦНС, используется во всем мире как жаропонижающее и обезболивающее средство с малозначительным противовоспалительным действием. Отмечены качественные особенности метаболизма парацетамола в зависимости от возраста ребенка, которые определяются зрелостью системы цитохрома P450.

⁴ The management of fever in young children with acute respiratory infection in developing countries/WHO/ARI/93.90, WHO Geneva, 1993. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/58266>.

Задержка выведения препарата и его метаболитов может отмечаться при нарушении функций печени и почек. Суточная доза 60 мг/кг у детей является безопасной; пероральные дозы на прием составляют 10–15 мг/кг, рекомендуются с интервалом 4–6 ч. Жаропонижающий эффект у 80% детей наступает в течение 30–60 мин, период полувыведения составляет 1–4 ч. Отсутствуют убедительные доказательства различий между начальной дозой, вводимой перорально (30 мг/кг на дозу) или ректально (40 мг/кг на дозу). Внутривенный парацетамол показал более быстрое снижение температуры тела по сравнению с энтеральной формой. В ретроспективном исследовании, сравнивавшем парацетамол (энтеральный, ректальный и внутривенный) и ибупрофен (энтеральный), обнаружено, что лихорадка снижалась быстрее у пациентов, получавших внутривенный парацетамол, афебрильность достигалась быстрее, однако при наличии энтеральной и парентеральной форм препарата предпочтение предложено отдать пероральному приему. Риск развития токсических эффектов парацетамола увеличивается при голодании, приеме алкоголя, белково-энергетической недостаточности, антагонизме с другими препаратами, которые индуцируют влияние на ферментные системы цитохрома P450 и усиливают образование гепатотоксичных метаболитов [5; 10, с. 52–55; 11, с. 589–605].

В целом парацетамол безопасен для использования, однако ситуации назначения и приема завышенной дозы (неправильная оценка массы тела, превышение кратности приемов, ошибки в расчетах, использование в педиатрической практике препаратов парацетамола для взрослых, хранение лекарственного средства в местах, доступных для детей, и т. д.) могут вызвать острое повреждение почек и/или печени. К наиболее частым случаям передозировки относятся многократные сверхтерапевтические дозы (>15 мг/кг на дозу), использование однократных доз с интервалом менее 4 ч в день в течение нескольких дней, что приводит к дозам более 90 мг/кг в сутки. Гепатотоксичность при приеме парацетамола может наблюдаться как при острой передозировке, так и в случаях хронического приема повышенных доз препарата. Наиболее тяжелым осложнением является фульминантный гепатит с развитием острой печеночной недостаточности. При наличии у ребенка недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и редуктазы глутатиона назначение парацетамола может вызвать гемолиз эритроцитов, лекарственную гемолитическую анемию [14].

Антидотом ацетаминофена является ацетилцистеин, назначение которого в первые 8 ч (внутривенно или перорально) способно предотвратить повреждение печени [15].

В педиатрической практике предпочтение отдано жидким лекарственным формам в виде дисперсной системы, содержащей одно или несколько твердых лекарственных веществ, суспендированных в жидкости. Примером в перечне жаропонижающих препаратов может быть суспензия Парацетамол ФортеКидс (АО «Фармстандарт»), разрешенная для приема внутрь у детей с двух лет. В технологии производства данного лекарственного средства использованы корректоры вкуса и запаха с ароматом клубники и банана, которые маскируют неприятные органолептические свойства лечебной суспензии и обеспечивают приверженность

к лечению у пациентов младшего возраста. Объем дозы является немаловажным фактором приемлемости применения жидкой лекарственной формы. Парацетамол ФортеКидс суспензия выпускается во флаконах по 80 мл и 160 мл (со вкусом и ароматом банана или клубники) и содержит 250 мг действующего ацетаминофена в 5 мл^{5,6}.

Ибупрофен. Препарат оказывает двойное действие – центральное и периферическое, т. к. блокирует ЦОГ в ЦНС и в очаге воспаления, что определяет наличие как антипиретического, так и противовоспалительного эффекта (уменьшение фагоцитарной продукции медиаторов острой фазы, включая снижение ИЛ-1) [11, с. 589–605; 16–19]. Механизм действия и профиль ибупрофена хорошо изучены, эффективность доказана, препарат входит в список важнейших лекарственных средств Всемирной организации здравоохранения и в перечень жизненно необходимых лекарственных средств, утвержденный распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.12.2009 №2135-р. Побочные эффекты включают тошноту, диспепсию, диарею, запор, эрозии и язвы желудочно-кишечного тракта, головную боль, головокружение, сыпь и др. К редким нежелательным реакциям относятся изъязвление пищевода, сердечную недостаточность, высокий уровень калия в крови, нарушение работы почек, бронхоспазм. Риск развития тяжелых гепатотоксических реакций возрастает при приеме индукторов микросомального окисления (фенитоин, этанол, барбитураты, рифампицин, фенилбутазон, трициклические антидепрессанты), а также непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков и других лекарственных средств⁷.

Прием жаропонижающих препаратов (в т. ч. ибупрофена) может вызывать аллергические реакции. К наиболее типичным проявлениям лекарственной аллергии относят покраснение кожного покрова и появление на коже сыпи, зуд, воспаление слизистых оболочек глаза, сопровождаемое резью, зудом, покраснением, отеком, слезотечением, светобоязнью. При появлении указанных симптомов необходимо немедленно обращаться за медицинской помощью. Следует отметить, что выбор антипиретического препарата для ребенка с отягощенным аллергологическим анамнезом должен быть ориентирован на минимизацию использования лекарственных средств, содержащих компоненты, способные инициировать аллергическую реакцию. Производители препаратов для педиатрической практики создают лекарственные формы с вкусовыми и ароматическими добавками (экстракты, эфирные масла, синтетические или натуральные ароматические и вкусовые соединения), которые изменяют запах и/или вкус препарата (клубничный, апельсиновый, карамельный и т. д.). Улучшенные органолептические свойства лекарства, безусловно, повышают приверженность к лечению, но у больного ребенка с предрасположенностью

⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 20.07.2012 №58 (ред. от 29.08.2023) «О принятии технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (вместе с ТР ТС 029/2012. Технический регламент Таможенного союза. Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств)».

⁶ Регистр лекарственных средств (РЛС) Парацетамол ФортеКидс: инструкция, показания и противопоказания. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/paracetamol-forte-kids-88803>.

⁷ <https://www.rlsnet.ru/active-substance/ibuprofen-39#pobochnie-deistvia>.

к аллергии предсказать нежелательный эффект дополнительных компонентов препарата невозможно. В связи с этим рекомендации врача должны учитывать эти обстоятельства и не допускать дополнительных рисков побочных реакций. Примером выбора для детей с возраста 1 год может быть Ибупрофен Форте, суспензия для приема внутрь, без ароматизатора 40 мг/мл, флакон 80 мл⁸.

Режим дозирования Ибупрофена зависит от массы тела (средняя разовая 5–10 мг/кг 3 раза в сутки), выраженности лихорадки (для снижения температуры тела 39,0 °C и выше рекомендуется доза 10 мг/кг/сут), ниже 39,0 °C – 5 мг/кг/сут) и от возраста: в раннем возрасте 1–3 года (10–16 кг) – 5,0 мл (100 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 15 мл (300 мг); в возрасте 4–6 лет (17–20 кг) – 7,5 мл (150 мг) 3 раза в сутки, максимальная суточная доза – 22,5 мл (450 мг); возраст 7–9 лет (21–30 кг) – 10 мл (200 мг) 3 раза в сутки; максимальная суточная доза – 30 мл (600 мг); детям старше 12 лет начальная доза 150–300 мг 3 раза в сутки, максимальная доза – 1000 мг.

КОМБИНИРОВАННАЯ АНТИПИРЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Международные и российские руководства рекомендуют использование детям в качестве антипиретиков только два препарата: парацетамол и ибупрофен, что обусловлено требованиями к безопасности [1; 3; 8; 10, с. 52–55].

В рекомендациях по контролю за лихорадкой рассматривается возможность попеременного или комбинированного использования парацетамола и ибупрофена (применение таких схем в медицинской практике достигает 50–69%). Опрос 256 родителей или опекунов показал использование схемы чередования парацетамола и ибупрофена с интервалом 4 ч для контроля температуры в 67% от всех эпизодов наблюдений (из них 81% следовали советам лечащего врача или педиатра) [20]. Применение схемы чередования парацетамола и ибупрофена, которые имеют разные дозировки и интервалы приема, увеличивает у родителей вероятность ошибок приема.

Вместе с тем альтернативой схемой чередования двух антипиретических препаратов может быть готовая комбинированная лекарственная форма парацетамола и ибупрофена. Поскольку для парацетамола и ибупрофена свойственны различные нежелательные реакции, можно предполагать, что при соблюдении терапевтических границ дозирования комбинированное применение этих препаратов покажет лучшую эффективность без ухудшения профиля безопасности [21–23]. В пользу целесообразности одновременного применения двух препаратов указывают данные ряда исследований, которые свидетельствуют о некоторых отличиях клинического эффекта. Показано, что парацетамол оказывает более быстрый, а ибупрофен – более продолжительный жаропонижающий эффект. Следовательно, при назначении парацетамола и ибупрофена можно получить одновременно и быстрый, и длительный эффект. При исследовании фармакокинетики фиксированной

лекарственной формы ибупрофена и парацетамола (200 и 500 мг соответственно) отмечено более быстрое всасывание парацетамола по сравнению с использованием препарата вне комбинации. Остальные фармакокинетические параметры существенно не изменялись [24].

Поскольку для парацетамола и ибупрофена свойственны разные нежелательные реакции, можно предполагать, что комбинированное применение этих препаратов (одновременно или поочередно) не ухудшит профиль безопасности. Доказательное исследование, включившее 70 детей с лихорадкой, показало, что совместное применение ибупрофена и парацетамола было безопасным и высокоэффективным в сравнении с плацебо [25]. В рандомизированном исследовании, включившем 60 эпизодов лихорадки у детей младшей возрастной группы (от 6 мес. до 4 лет), оценивались результаты применения только ибупрофена, ибупрофена и парацетамола попеременно, а также ибупрофена с парацетамолом одновременно. Установлено, что одновременное применение ибупрофена и парацетамола намного эффективнее [26]. В другом рандомизированном исследовании, включившем 3 группы по 52 ребенка с лихорадкой в возрасте от 6 мес. до 6 лет, показано, что время без повышения температуры в первые сутки лечения было более продолжительным при использовании комбинации ибупрофена и парацетамола [27].

Систематический обзор и сетевой метаанализ от 2024 г. (результаты 31 исследования, включавшие 5 009 детей) по сравнению эффективности ацетаминофена и ибупрофена по отдельности, поочередно или в сочетании с другими препаратами в течении первых часов продемонстрировали, что комбинированная и чередующаяся терапия могут превосходить монотерапию ацетаминофеном [21]. Двойная терапия была более эффективна, чем применение монопрепаратов для лечения лихорадки у детей: ацетаминофен был менее результативен в сравнении с комбинированной или чередующейся тактикой лечения для достижения афебрилитета через 4 и 6 ч от начала приема.

Немаловажно, что проведенный фармакоэкономический анализ показал очевидную выгоду при использовании комбинации парацетамола и ибупрофена в лечении лихорадки у детей в возрасте от 6 мес. до 6 лет; расходы системы здравоохранения и родителей были выше при раздельном использовании парацетамола и ибупрофена [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при проведении антипиретической терапии у детей важно ориентироваться на высокоэффективные препараты с наименьшим риском возникновения побочных реакций. В настоящее время только парацетамол и ибупрофен рекомендованы к применению в качестве жаропонижающих средств и официально рекомендуются Всемирной организацией здравоохранения, клиническими и национальными программами для применения в педиатрии в качестве жаропонижающих средств.



Поступила / Received 15.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2025
Принята в печать / Accepted 04.02.2025

⁸ Инструкция медицинского назначения. Ибупрофен Форте. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ibuprofen-forte/packings>.

Список литературы / References

1. Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
Lokshina EE, Zaytseva OV, Zaytseva SV. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
2. Брыксина ЕЮ, Летилов ГМ. Гипертермический синдром у детей: от этиологии к методам патогенетической терапии. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2023;(3):114–120. <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202352>.
Bryksina EY, Letifov GM. Hyperthermia in children: from etiology to pathogenetic therapies. A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2023;(3):114–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2023.3.202352>.
3. Дворецкий ЛИ. Лихорадящий больной. Место и польза антипиретиков. *РМЖ*. 2011;(19):1166. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/archive/548>.
Dvaretsky LI. A feverish patient. The place and benefits of flame retardants. *RMJ*. 2011;(19):1166. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/archive/548>.
4. Рык ПВ, Царькова СА, Ваисов ФД. *Лихорадка у детей (клинические и патофизиологические аспекты)*. Екатеринбург; 2010. 53 с.
Çelik T, Ötiken Arıkan K, Arısoy ES, Bursal B, Erdeniz EH, Hacımustafoğlu M et al. Evaluation of childhood fever management. *J Pediatr Inf*. 2024;18(1):e1–e31. <https://doi.org/10.5578/ced.20240102>.
6. Таранушенко ТЕ, Панфилова ВН. Лихорадка у детей с респираторными вирусными инфекциями: эффективная и безопасная помощь. *Вопросы современной педиатрии*. 2013;12(5):54–59. <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>.
Taranushenko TE, Panfilova VN. Fever in children with respiratory viral infections: effective and safe methods of treatment. *Current Pediatrics*. 2013;12(5):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v12i5.798>.
7. Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Творогова ТМ, Колушкин ДС, Пупыкина ВВ, Родионов ИА. Лечение лихорадки при острых респираторных инфекциях верхних дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2022;(1):88–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG, Tvorogova TM, Kolushkin DS, Pupykina VV, Rodionov IA. Treatment of fever in acute upper respiratory tract infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(1):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-88-95>.
8. Геппе НА, Горелов АВ, Лобзин ЮВ, Карнеева ОВ, Чеботарева ТА, Захарова ИН и др. Резолюция консенсуса по применению жаропонижающей терапии при ОРВИ у детей от 3 лет. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;(4):342–348. <https://doi.org/10.26442.226586630.2024.4.203098>.
Geppe NA, Gorelov AV, Lobzin YuV, Karneeva OV, Chebotareva TA, Zakharova IN et al. Consensus resolution on the antipyretic therapy in ARI in children over 3 years. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;(4):342–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442.226586630.2024.4.203098>.
9. Ключников СО, Зайцева ОВ, Османов ИМ, Крапивкин АИ, Кешишян ЕС, Блинова ОВ, Быстрова ОВ. Острые респираторные заболевания у детей (Пособие для врачей). *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2008;(53):1–34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
Klyuchnikov CO, Zaitseva OV, Osmanov IM, Krapivkin AI, Keshishyan ES, Blinova OV, Byistrova OV. Acute respiratory diseases in children (A manual for doctors). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2008;(53):1–34. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/ostrye-respiratornye-zabolevaniya-u-detey-posobie-dlya-vrachey>.
10. Ward MA, Hannemann NL. Fever: Pathogenesis and Treatment. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotz PJ (eds.). *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. Philadelphia, Elsevier; 2019.
11. Schulert GS, Grom AA. Fever and the Inflammatory Response. In: Long SS, Prober CG, Fischer M (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2018., pp. 93–97.e1. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00010-4>.
12. Young P, Saxena M, Bellomo R, Freebairn R, Hammond N, van Haren F et al. Acetaminophen for fever in critically ill patients with suspected infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2215–2224. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508375>.
13. Зайцева ОВ. Применение анальгетиков-антипиретиков в педиатрии. *Педиатрическая фармакология*. 2008;5(2):76–81. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/883>.
Zaitseva OV. Analgesics antipyretics in pediatrics. *Pediatric Pharmacology*. 2008;5(2):76–81. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/883>.
14. Крамарев СА. Лечение лихорадки у детей. *Здоровье ребенка*. 2012;8(43):123–127. Режим доступа: <http://mif-ua.com/archive/article/35004>.
Kramarev SA. Treatment of fever in children. *Child's Health*. 2012;8(43):123–127. (In Russ.) Available at: <http://mif-ua.com/archive/article/35004>.
15. Симонова АЮ, Поцхверия ММ, Белова МВ, Ильяшенко КК, Кулабухов ВВ, Асанова ЛР. Сравнительная оценка эффективности и безопасности 12-часового и 21-часового протоколов введения ацетилцистеина при отравлении парацетамолом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(4):46–53. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
Simonova AY, Potkhveriya MM, Belova MV, Ilyashenko KK, Kulabukhov VV, Asanova LR. Comparative evaluation of the effectiveness and safety of 12-hour and 21-hour protocols for the administration of acetylcysteine in paracetamol poisoning. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(4):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2022-20-4-46-53>.
16. Edwards MS, Torchia MM (eds.). *Fever in infants and children: Pathophysiology and management*. 2022.
17. Shamsaei E, Huws A, Gill A, McWilliam SJ, Hawcutt DB. Ibuprofen efficacy, tolerability and safety in obese children: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2023;108(1):67–71. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2022-324652>.
18. Абрамов ВВ, Максимов МЛ, Романов БК, Шикалева АА. Сравнение эффективности парацетамола и ибупрофена при лихорадке у детей младше 5 лет. *Российский медицинский журнал*. 2024;30(3):285–294. <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>.
Abramov VV, Maximov ML, Romanov BK, Shikaleva AA. Comparison of the efficacy of paracetamol and ibuprofen for fever in children under 5 years of age. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2024;30(3):285–294. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/medjrf627622>.
19. Martino M, Chiarugi A, Boner A, Montini G, De' Angelis GL. Working Towards an Appropriate Use of Ibuprofen in Children: An Evidence-Based Appraisal. *Drugs*. 2017;77(12):1295–1311. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0751-z>.
20. Wright AD, Liebelt EL. Alternating antipyretics for fever reduction in children: an unfounded practice passed down to parents from pediatricians. *Clin Pediatr*. 2007;46(2):146–150. <https://doi.org/10.1177/0009922806293922>.
21. De la Cruz-Mena JE, Veroniki AA, Acosta-Reyes J, Estupiñán-Bohorquez A, Ibarra JA, Pana MC et al. Short-term Dual Therapy or Mono Therapy With Acetaminophen and Ibuprofen for Fever: A Network Meta-Analysis. *Pediatrics*. 2024;154(4):e2023065390. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-065390>.
22. Дронов ИА. Комбинированная жаропонижающая терапия в педиатрической практике. *Фарматека*. 2012;(52):23–26. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8550>.
Dronov IA. Combined Antifebrile Therapy In Pediatric Patients. *Farmateka*. 2012;(52):23–26. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8550>.
23. Milani GP, Alberti I, Bonetti A, Garattini S, Corsello A, Marchisio P, Chiappini E. Definition and assessment of fever-related discomfort in pediatric literature: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2024;183(11):4969–4979. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05753-7>.
24. Tanner T, Aspley S, Munn A, Thomas T. The pharmacokinetic profile of a novel fixed-dose combination tablet of ibuprofen and paracetamol. *BMC Clin Pharmacol*. 2010;10:10. <https://doi.org/10.1186/1472-6904-10-10>.
25. Nabulsi MM, Tamim H, Mahfoud Z. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [ISRCTN30487061]. *BMC Med*. 2006;4:4. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-4-4>.
26. Paul IM, Sturgis SA, Yang C, Engle L, Watts H, Berlin CM Jr. Efficacy of standard doses of ibuprofen alone, alternating, and combined with acetaminophen for the treatment of febrile children. *Clin Ther*. 2010;32(14):2433–2440. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.006>.
27. Hay AD, Costelloe C, Redmond NM, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, Peters TJ. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1302. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1302>.
28. Hollinghurst S, Redmond N, Costelloe C, Montgomery A, Fletcher M, Peters TJ, Hay AD. Paracetamol plus ibuprofen for the treatment of fever in children (PITCH): economic evaluation of a randomised controlled trial. *BMJ*. 2008;337:a1490. <https://doi.org/10.1136/bmj.a1490>.

Информация об авторе:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Information about the author:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasensky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Возможности средств натурального происхождения в терапии острого кашля у детей

Н.А. Геппе[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

Е.В. Касанаве, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

С.И. Шаталина, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

Н.Г. Колосова, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

М.Б. Аксенова, <https://orcid.org/0000-0003-4802-6544>, axenovamarianna@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4

Резюме

Острый кашель, развившийся на фоне респираторной вирусной инфекции, является наиболее распространенным симптомом в детском возрасте. Он в значительной степени может нарушать качество жизни пациентов и их семей. В настоящее время растет интерес к использованию натуральных средств для лечения подобного вида кашля. Для решения этой проблемы можно успешно применять многие лекарственные препараты на основе натурального, в том числе растительного, сырья. Статья демонстрирует возможности некоторых средств натурального происхождения в лечении острого кашля у детей. Среди подобного ряда медикаментов особое место занимает экстракт листьев плюща обыкновенного (*Hedera helix* L.), обладающий весьма широким спектром терапевтических эффектов, включая отхаркивающее, секретолитическое, бронхоспазмолитическое, противовоспалительное, антимикробное свойства. Лекарственный препарат на основе *Hedera helix* L. обладает доказанной эффективностью и безопасностью в детском возрасте. Так, многоцентровое обсервационное исследование с участием 5 162 детей, которым для лечения кашля при острых респираторных заболеваниях назначался фитопрепарат, содержащий экстракт листьев плюща, показало выраженный положительный терапевтический эффект в виде снижения интенсивности и частоты эпизодов кашля, а также высокую удовлетворенность родителей процессом лечения. Метаанализ двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов с острой инфекцией дыхательных путей, получавших сухой экстракт листьев плюща в течение 7 дней, продемонстрировал эффективное снижение интенсивности острого кашля, связанного с острой респираторной вирусной инфекцией, и значительное ускорение выздоровления пациентов. В группе получавших экстракт листьев плюща 575 доля пациентов без кашля составила 18,1% в конце лечения и 56,2% в конце наблюдения по сравнению с 9,3% и 25,6% для плацебо соответственно.

Ключевые слова: острый кашель, лечение, дети, экстракт листьев плюща, препараты растительного происхождения

Для цитирования: Геппе НА, Касанаве ЕВ, Шаталина СИ, Колосова НГ, Аксенова МБ. Возможности средств натурального происхождения в терапии острого кашля у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(1):85–92. <https://doi.org/10.21518/ms2025-053>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of natural remedies in the treatment of acute cough in children

Natal'ya A. Geppe[✉], <https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>, geppe@mail.ru

Elena V. Kasanave, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

Svetlana I. Shatalina, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

Natalia G. Kolosova, <https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>, kolosovan@mail.ru

Marianna B. Aksenova, <https://orcid.org/0000-0003-4802-6544>, axenovamarianna@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 2, Bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

An acute cough that develops against the background of a respiratory viral infection is the most common symptom in childhood. It can significantly affect the quality of life of patients and their families. Currently, there is a growing interest in using natural remedies to treat this type of cough. To solve this problem, many medicines based on natural, including herbal raw materials, can be successfully used. The article demonstrates the possibilities of some natural remedies in the treatment of acute cough in children. Ivy leaf extract (*Hedera helix* L.) occupies a special place among such preparations. It has a very wide range of therapeutic effects, including expectorant, bronchospasmolytic, anti-inflammatory, and antimicrobial properties. The medicinal product based on *Hedera helix* L. has proven efficacy and safety in childhood. Thus, a multicenter observational study involving 5,162 children who were prescribed a herbal medicine containing ivy leaf extract for the treatment of cough in acute respiratory

ry diseases showed a pronounced positive therapeutic effect in the form of a decrease in the intensity and frequency of cough episodes, as well as high parental satisfaction with the treatment process. A meta-analysis of two double-blind, randomized, placebo-controlled trials in patients with acute respiratory tract infection who received dry ivy leaf extract for 7 days demonstrated an effective reduction in the severity of acute cough associated with acute respiratory viral infection and a significant acceleration of patient recovery. In the group receiving ivy leaf extract EA 575, the proportion of patients without cough was 18.1% at the end of treatment and 56.2% at the end of follow-up, compared with 9.3% and 25.6% for placebo, respectively.

Keywords: acute cough, treatment, children, ivy leaf extract, herbal preparations

For citation: Geppe NA, Ksanave EV, Shatalina SI, Kolosova NG, Aksenova MB. The possibilities of natural remedies in the treatment of acute cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):85–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-053>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Кашель традиционно определяется как острый, если он длится менее 4 нед. [1, 2]. В настоящее время растет интерес к использованию натуральных средств для лечения подобного вида кашля. Для решения этой проблемы можно успешно использовать многие растительные лекарственные средства [3]. Европейское агентство по медицине признало ценность растительных экстрактов и других натуральных веществ для лечения острого кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) [4].

Острый кашель, как правило, является следствием инфекции верхних дыхательных путей и проходит самостоятельно в течение нескольких недель. Однако он может существенно влиять на качество жизни пациентов и их семей. На основании результатов систематического обзора G.L. Marseglia et al. сделан вывод, что младенцев в возрасте от 6 мес., детей и подростков с острым кашлем в отсутствие «красных флагов» можно безопасно лечить с помощью натуральных препаратов, в том числе растительного происхождения [5].

ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО КАШЛЯ У ДЕТЕЙ

Острый кашель более распространен среди детей младшего возраста, особенно дошкольного, по сравнению с детьми школьного возраста и подростками [5]. Примерно две трети детей в возрасте от 0 до 4 лет обращаются к педиатру по поводу острого респираторного заболевания [6]. Наблюдательное исследование F. De Blasio et al. с участием 433 детей в возрасте от 1 до 14 лет с острым кашлем показало, что 52% участников были моложе 6 лет [7]. Кроме того, дети дошкольного возраста имеют более высокую заболеваемость ОРВИ с более существенным влиянием на качество жизни по сравнению с детьми старшего возраста [8].

Кашель может быть симптомом многих заболеваний, поражающих дыхательные пути. Что касается острого кашля, то он является симптомом ОРВИ примерно в 90% случаев, в основном вызван вирусным патогеном, обычно имеет доброкачественное и самокупирующееся течение [5]. Дети раннего возраста от 0 до 5 лет наиболее часто страдают инфекциями дыхательных путей. В исследовании A. Corsello et al. выявлена превалентность ОРВИ у детей этой возрастной группы от 5 до 10% с частотой

ОРВИ до 8–10 эпизодов в год и продолжительностью кашля более 2 нед. [9]. До 2020 г. риновирус (РВ) и человеческие коронавирусы были наиболее часто идентифицируемыми микроорганизмами, за которыми следовали респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), человеческий метапневмовирус, аденовирус, парагрипп и вирусы гриппа типа А. Пандемия SARS-CoV-2 нарушила эту закономерность, за исключением РВ [10]. Другие причины острого кашля могут включать круп [11], инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), такие как пневмония, бронхит или бронхиолит [12], риносинусит, вдыхание инородного тела, бронхиальная астма [6, 13, 14]. Кроме того, острый кашель может быть спровоцирован воздействием аллергенов и раздражителей, таких как табачный дым, пассивное курение электронных сигарет, загрязняющие вещества, запахи, аэрозоли, пыль, холодный или сухой воздух [5, 15].

Лечение кашля у детей должно основываться на подробном анамнезе и точном физикальном обследовании. В диагностике важно дифференцировать сухой и влажный кашель. Так, у большинства детей наблюдается острый влажный кашель, который не требует дообследования или лечения, поскольку вызван самокупирующейся вирусной инфекцией [6]. Более того, некоторые характеристики кашля могут быть полезны для понимания его этиологии: «лающий кашель» типичен для крупа [11], инфекция *Bordetella pertussis* вызывает кашель, называемый «пароксизмальным» [16], а сухой кашель, связанный с определенными респираторными признаками, такими как хрипы и одышка, в основном связан с астмой [13]. При наличии каких-либо тревожных сигналов, как системных (задержка развития, утолщение концевых фаланг пальцев, начало заболевания в неонатальном периоде, признаки, указывающие на иммунодефицит), так и специфических легочных признаков (респираторный дистресс, одышка, цианоз, кровохарканье, боль в груди, специфические легочные звуки), пациента следует направить к специалисту и провести рентгенографию грудной клетки и/или исследование функции внешнего дыхания [5]. При отсутствии «красных флагов» в настоящее время не утверждены никакие специальные протоколы для ведения детей с острым кашлем, и следует отдавать предпочтение выжидательной (наблюдательной) тактике, как предложили G.L. Marseglia et al. в недавнем систематическом обзоре [5]. Во-первых, важно развеять опасения родителей, убедив их в доброкачественной природе симптома при отсутствии специфических тревожных сигналов, а также

выявить и устранить любые факторы окружающей среды, которые могут усугублять состояние [1, 5].

Кашель, связанный с ОРВИ, часто проходит в течение 10 дней примерно в 50% случаев и у 90% детей в течение 25 дней [17]. Если симптомы ОРВИ длятся более 10 дней, следует заподозрить острый риносинусит [14]. Кашель, сохраняющийся более 4 нед., следует лечить в соответствии со специальными протоколами лечения хронического кашля. Необходимо тщательно контролировать потенциальное прогрессирование ОРВИ [18]. Рутинное лечение антибиотиками не рекомендуется, поскольку бронхит или вирусная пневмония могут быть частью естественного прогрессирования. Однако, если существуют факторы риска осложнений, можно рассмотреть возможность назначения антибиотиков, и может потребоваться консультация специалиста [18]. При подозрении на вдыхание инородных тел, особенно в случаях удушья, острой одышки или внезапного появления легочных хрипов, необходимо направление к специалисту для проведения бронхоскопии и дальнейших диагностических или терапевтических мероприятий [17]. Хотя острый кашель у детей обычно протекает благоприятно, он может вызывать значительное беспокойство у семей, часто заставляя их обращаться за консультациями к специалисту или прибегать к безрецептурным препаратам и подходу «вылечим сами» [19].

СРЕДСТВА НАТУРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО КАШЛЯ

В лечении острого кашля, манифестировавшего на фоне ОРВИ, довольно часто используются средства натурального происхождения [3, 4]. Лишь немногие исследования адекватно изучали реальную эффективность и безопасность натуральных продуктов при лечении острого кашля. Некоторые рандомизированные контролируемые исследования сообщают об эффективности меда, одного многокомпонентного продукта (содержащего *Plantago lanceolata*, *Grindelia robusta*, *Helichrysum italicum* и мед) и *Pelargonium sidoides* в облегчении проявлений кашля у детей. Другая группа веществ, включающая глицерин, *Althaea officinalis*, *Drosera rotundifolia*, *Grindelia*, *Pelargonium sidoides*, *Sambucus nigra*, *Thymus vulgaris*, гиалуроновую кислоту и солевые растворы, также может быть использована в лечении кашля. Однако существует необходимость в проведении дальнейших клинических исследований в детской когорте, направленных на подтверждение эффективности и безопасности натуральных продуктов для облегчения острого поствирусного кашля [3, 4].

Традиционно в разных обществах для нивелирования симптомов кашля используют некоторые натуральные продукты. Все эти соединения имеют одинаковую фармакокинетику с абсорбцией в желудочно-кишечном тракте, метаболизмом в печени и выведением с мочой [20].

Имбирь (*Zingiber officinale*) можно рассматривать как натуральное средство от кашля у детей за счет противовоспалительных, антиоксидантных и антимикробных свойств. Он содержит биоактивные соединения, такие как гингеролы и шогаолы, которые обладают

противовоспалительными и нейромодуляторными свойствами и могут помочь уменьшить кашель, подавляя выработку и высвобождение провоспалительных медиаторов и модулируя синаптическую передачу. Вместе с тем М. Crichton et al. сообщают, что до сих пор не проводилось исследований, оценивающих эффективность и безопасность имбиря в детском возрасте, и в настоящее время его использование для лечения кашля у детей не рекомендуется [21].

Немало научных работ посвящено в последние годы исследованию эффективности меда как средства натуропатии в лечении кашля у детей. Мед – это питательная, натуральная и здоровая пища, производимая медоносными пчелами (*Apis mellifera*) [22]. Как правило, он содержит 80–85% углеводов, 15–17% воды, 0,3% белков, 0,2% золы и небольшое количество аминокислот, фенолов, пигментов и витаминов [23].

Мед обладает бактерицидными, противовоспалительными, антиоксидантными, метаболическими и противокашлевыми свойствами. Его вязкость увеличивает выработку слюны и глотание, что посылает раздражающий стимул в кортикальную нейронную сеть [24]. Он влияет на кашлевой рефлекс, снижая чувствительность кашлевых рецепторов, а также частоту и интенсивность кашля, особенно ночью [25].

Мед обычно используется для лечения острого кашля у детей старше одного года. Его не следует давать младенцам до года из-за риска заражения *Clostridium botulinum* [25]. F.O. Anibaba et al. исследовали эффективность меда в лечении кашля, вызванного ОРВИ, у детей по сравнению с дифенгидрамино, оценивая влияние меда на частоту кашля, тяжесть и связанный с ним стресс у лиц, осуществляющих уход. Было проведено простое слепое рандомизированное контролируемое исследование с 84 детьми, у которых был кашель, связанный с ОРВИ. Детям случайным образом назначали либо мед (группа вмешательства, n = 42), либо дифенгидрамин (контрольная группа, n = 42) в течение трех последовательных ночей. Данные о частоте кашля, тяжести и стрессе лиц, осуществляющих уход, собирали с помощью опросника по кашлю у детей и шкалы стресса лиц, осуществляющих уход, Kingston. Анализ показал, что мед значительно снизил частоту и тяжесть кашля по сравнению с дифенгидрамино. Кроме того, лица, осуществляющие уход за детьми в группе, принимавшей мед, сообщили о большем снижении стресса и улучшении режима сна как у себя, так и у детей [26].

T. Nishimura et al. оценили эффективность меда в лечении ночного кашля и нарушений сна у маленьких детей с ОРВИ. Они провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в Японии, включавшее 161 ребенка в возрасте от 1 до 5 лет с ОРВИ и кашлем, продолжавшимся до 7 дней. Участники были набраны из 13 детских клиник и случайным образом распределены на 2 группы, одна из которых получала акациевый мед, а вторая – сироп со вкусом меда в качестве плацебо. Лечение проводилось перед сном в течение двух ночей подряд, а ночной кашель

и трудности со сном оценивались с помощью 7-балльной шкалы Лайкерта. Сбор данных проводился с ноября 2021 г. по февраль 2022 г., при этом 78 детей были в группе, получавшей мед, и 83 – в группе плацебо. Обе группы отметили облегчение кашля и трудностей со сном в течение двух ночей, но не было никаких существенных различий между группой, получавшей мед, и плацебо [27].

Недавно I. Kuitunen и M. Renko провели систематический обзор для оценки эффективности и безопасности меда в качестве лечения острого кашля у детей. Авторы проанализировали несколько исследований, чтобы определить, является ли мед жизнеспособной альтернативой традиционным лекарствам от кашля. Было обнаружено, что мед эффективен в снижении частоты и тяжести кашля, улучшает качество сна как у детей, так и у их родителей. Он был особенно полезен по сравнению с плацебо или отсутствием лечения. Кроме того, мед, как правило, безопасен для детей старше одного года, при этом сообщалось о минимальных побочных эффектах. Авторы предполагают, что мед действует так же или лучше, чем безрецептурные средства для подавления кашля, и является экономически эффективным вариантом для лечения острого кашля у детей. Исследование привело к выводу, что мед является эффективным и безопасным вариантом для лечения острого кашля у детей, что подтверждает его использование в качестве натурального средства в педиатрии [28].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Лекарственные растения используются человеком в лечебных целях многие тысячелетия. Многие из них имеют определенные свойства, используются для лечения той или иной патологии, и по ним накоплен достаточный клинический опыт, а современные методики изготовления значительно повысили качество и безопасность растительного сырья [29]. Некоторые лекарственные растения, например, плющ, тимьян, первоцвет, показали свойства (муколитическое, противовоспалительное и отхаркивающее), позволяющие использовать их в лечении кашля. Во многих случаях лекарственные формы из этих растений не уступают синтетическим препаратам. Важным свойством растительных средств является наличие в них сочетания нескольких компонентов, оказывающих комплексное терапевтическое воздействие [30]. Но тем не менее не рекомендуется использовать изготовленные в домашних условиях отвары, настои и т. д. из лекарственных трав, особенно для лечения детей. Растения, собранные в районах с неблагоприятной экологической обстановкой и заготовленные в домашних условиях, повышают риск возникновения побочных реакций, нежелательных явлений. Кроме того, затруднено их дозирование, особенно у детей, т. к. неизвестна концентрация действующего вещества. Но большинство современных средств, изготовленных в промышленных условиях, содержит дозированное количество действующего вещества, что, несомненно, повышает их безопасность и снижает риск побочных эффектов [31]. В настоящее время качество растительных препаратов обеспечивается

современными механизмами контроля изготовления [32]. Компании-производители отслеживают сырье для изготовления фитопрепаратов на всем протяжении – от семечка до «взрослого» растения. Наука о профилактике и лечении заболеваний с помощью лекарственных растений – фитотерапия – сегодня получила новое развитие в программах ВОЗ, акцентирующих внимание не только на расширении использования лекарственных растений, но и интеграции с академической медициной¹.

На протяжении длительного времени фитотерапевтические препараты с определенными лекарственными травами считаются эффективными и безопасными средствами для облегчения кашля. Препараты на растительной основе содержат биологически активные вещества, которые включаются в обменные процессы организма более естественным путем, чем синтетические аналоги, и действуют разнонаправленно. Фармакодинамика биологических препаратов определяется содержанием в них активных веществ, таких как эфирные масла, сапонины, флавоноиды и т. п. Несмотря на то что многие лекарственные средства получают из растений, существует определенная разница между введением чистого химического вещества и того же химического вещества в растительной матрице. Это обусловлено тем, что сложная природная матрица богата многочисленными питательными веществами и фитохимическими веществами, которые могут влиять на ее биодоступность и биологическую активность [3, 33].

Лекарственные растения оказывают комплексное воздействие за счет разных терапевтических эффектов отдельных компонентов. Среди препаратов от кашля растительного происхождения наибольшее распространение получили средства, в состав которых входят плющ, тимьян, первоцвет, мать-и-мачеха, подорожник, анис, солодка, алтей и др. Их основная функция – это усиление моторной функции бронхов за счет алкалоидов, входящих в состав этих растений. Также эту группу препаратов называют «отхаркивающие». Это происходит за счет активации гастропульмонального рефлекса, а также усиления перистальтики бронхов и повышения активности мерцательного эпителия [34].

Хотя все эти растения применяются в лечении кашля очень давно, интерес к ним не угасает. Продолжаются клинические исследования по изучению механизмов воздействия на воспалительные процессы, свойства мокроты и работу мукоцилиарного транспорта при респираторных инфекциях.

К широко используемым растительным средствам в педиатрической практике при кашле относится экстракт листьев плюща обыкновенного. Препараты экстракта листьев плюща обыкновенного для лечения различных заболеваний дыхательной системы, сопровождающихся секрецией мокроты, в том числе острого воспаления дыхательных путей, при котором наблюдается кашель, продаются в аптечных сетях во всем мире [35].

Плющ обыкновенный (*Hedera helix* L.) представляет собой одно из наиболее изученных лекарственных растений. Основными активными компонентами листьев

¹ Стратегия ВОЗ в области народной медицины 2014–2023 гг. Режим доступа: https://clinical-homeopathy.ru/wp-content/uploads/2020/06/strategy_2014_2023_rus.pdf.

плюща, обуславливающими его эффективность при лечении кашля, считаются сапонины (α -гедерин, гедерагенин, гедерасапонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин) (European Medicines Agency, 2010) [36].

Секретолитическая направленность экстракта листьев плюща реализуется за счет активации протеинкиназы А, а также участия в синтезе сурфактанта, что способствует разжижению мокроты путем влияния на ее гелевую фазу. Помимо этого, содержащиеся в листьях плюща сапонины взаимодействуют с рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя откашливание путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв (гастропульмональный мукокинетический рефлекс) [35].

Действуя на β_2 -адренергические рецепторы бронхов, сапонины плюща оказывают бронхоспазмолитическое действие. Способность α -гедерина влиять на функционирование указанных рецепторов продемонстрирована в эксперименте *in vitro*. α -гедерин способствует увеличению числа свободных β_2 -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [37].

IL-6 играет ключевую роль в ходе воспалительных процессов, а также в регуляции иммунных реакций путем высвобождения различных цитокинов. В ответ на различные воспалительные стимулы он вырабатывается макрофагами, привлекаемыми в дыхательные пути, при попадании туда аллергенов и респираторных вирусов. В связи с этим в доклиническом исследовании оценивалось влияние сухого экстракта листьев плюща EA 575° на высвобождение IL-6 из мышиных макрофагов и пользу от терапии, направленной на путь IL-6, например, на снижение высвобождения IL-6. Кортикостерон в концентрации 1,7 мкг/мл (5 мкМ) служил в качестве положительного контроля и был способен снизить высвобождение IL-6 на $46 \pm 4\%$. EA 575° тестировали в концентрациях от 40 до 400 мкг/мл. EA 575° снижал ЛПС-индуцированное высвобождение IL-6 дозозависимым образом и статистически значимо на $25 \pm 4\%$, $32 \pm 4\%$ и $40 \pm 7\%$ в концентрациях 80, 160 и 400 мкг/мл соответственно. Представленные данные свидетельствуют о потенциальном противовоспалительном эффекте EA 575°, используемого в терапии хронических и острых воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем [38].

В экспериментах *in vitro* доказана также антимикробная активность сапонинов листьев плюща (α -гедерин, гедерасапонин) в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella para A*, *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis* (при условии достаточно высокой концентрации), а также *Candida albicans*, *Microsporium* и пр. [39].

Препараты на основе экстракта плюща показывают свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях как у взрослых, так и у детей, страдающих инфекциями верхних дыхательных путей [40, 41]. В основном это были неконтролируемые открытые постмаркетинговые исследования, однако некоторые из них были рандомизированные плацебо-контролируемые. Во всех

исследованиях оценивались как субъективные, такие как оценка выраженности кашля по визуальным шкалам с ведением дневников, характера мокроты, так и объективные параметры эффективности (аускультативные и спирометрические параметры, например, жизненная емкость, форсированная жизненная емкость и объем форсированного выдоха за 1 сек, исследуемые при спирометрии).

С участием более чем 200 врачей, работающих в сфере первичной медико-санитарной помощи, было проведено многоцентровое наблюдательное исследование с включением в него 5 162 детей, которым для лечения кашля при острых респираторных заболеваниях назначался фитопрепарат, содержащий экстракт листьев плюща. Чаще всего сироп, содержащий экстракт листьев плюща обыкновенного, использовался дважды в день в возрастных дозировках. Среди участвующих в этом испытании детей у 75,7% отмечался выраженный продуктивный кашель, у 61,6% эпизоды кашля возникали и ночью, у 49,8% кашель был очень частым (несколько раз в час), а у 62,7% значительно ухудшал качество жизни детей и окружающих. Во всей исследуемой группе и в подгруппах с диагнозом «вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей» и «бронхит» процент детей, у которых кашель был интенсивный, очень частый (несколько раз в час), и в том числе ночной кашель, на фоне применения препарата с экстрактом плюща был отмечен выраженный положительный эффект. Кашель стал менее интенсивным, купировались ночные эпизоды. 68,2% родителей были очень довольны терапевтическим эффектом проведенной фитотерапии, а 96,7% родителей готовы были применять этот препарат в случае повторения продуктивного кашля у ребенка [42].

Большинство исследований проводилось с использованием препаратов, содержащих сухой экстракт листьев плюща EA 575° в качестве активного ингредиента [43]. Одно из таких исследований было направлено на получение дополнительных данных о применении сиропа от кашля, содержащего экстракт листьев плюща EA 575°, путем оценки его эффективности и безопасности у детей и взрослых с симптомами острого бронхита. В качестве препарата сравнения был выбран ацетилцистеин (АСС). Проспективное открытое неинтервенционное исследование проводилось в 25 медицинских учреждениях по всей Швейцарии [44]. В него было включено 139 пациентов, из них 30 детей в возрасте 6–17 лет, которые были разделены на 2 группы: 118 пациентов получали экстракт плюща EA 575° и 21 ребенок – АСС. Критерием включения являлся острый бронхит, вызванный вирусной инфекцией, или другие острые воспалительные заболевания дыхательных путей. Продолжительность симптомов не отличалась в обеих группах. Результаты исследования показывают, что эффективность экстракта листьев плюща сравнима с ацетилцистеином в отношении улучшения дыхательной функции у детей и взрослых [44].

Недавний метаанализ двух двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с участием пациентов с острой инфекцией дыхательных путей (ОИДП), получавших сухой экстракт листьев плюща EA 575 (n = 228) или плацебо (n = 162) в течение

7 дней с последующим 7-дневным периодом без лечения, изучал эффективность препарата путем оценки показателя тяжести бронхита (BSS). Значительные различия BSS между EA 575 и плацебо возникали уже через 2 дня и увеличивались до конца лечения, при этом снижение BSS составило $8,6 \pm 0,2$ и $6,2 \pm 0,2$ ($p < 0,001$) соответственно. Снижение баллов для плацебо через 7 дней было сопоставимо с таковым для EA 575 через 4 дня. В группе получавших экстракт листьев плюща EA 575 доля пациентов без кашля составила 18,1% в конце лечения и 56,2% в конце наблюдения по сравнению с 9,3% и 25,6% для плацебо соответственно. Показатели побочных эффектов для EA 575 и плацебо были сопоставимы. Таким образом, было показано, что EA 575 эффективно снижает интенсивность острого кашля, связанного с ОРВИ, и приводит к значительному ускорению выздоровления [45].

В настоящее время на фармацевтическом рынке РФ представлено несколько препаратов на основе плюща. Один из них – Геделикс® (Krewel Meuselbach GmbH) – в России представлен в виде двух лекарственных форм: капель для приема внутрь (50 мл) и сиропа (100 и 200 мл). Препарат предназначен для лечения как взрослых, так и детей. Он не содержит спирта и обладает приятными органолептическими свойствами. Детям с рождения можно использовать препарат в виде сиропа от кашля. Для детей старше 2 лет препарат представлен в обеих формах. Сироп Геделикс® назначается по следующей схеме: взрослые и дети старше 10 лет – 3 раза в день по 5 мл; дети от 4 до 10 лет – 4 раза в день 2,5 мл; дети от 2 до 4 лет – 3 раза в день 2,5 мл². Длительность применения зависит от тяжести заболевания, но должна составлять не менее 7 дней. После исчезновения симптомов болезни рекомендуется продолжить лечение препаратом в течение еще 2–3 дней. Капли являются гораздо более концентрированным продуктом и содержат в 5 раз больше сапонинов плюща, чем сироп Геделикс®, поэтому капли чаще назначают взрослым пациентам, хотя они разрешены с 2 лет. Взрослым и детям старше 10 лет назначают по 31 капле 3 раза в день; детям от 4 до 10 лет – по 21 капле 3 раза в день; детям от 2 до 4 лет – по 16 капель

3 раза в день³. Препарат принимают неразбавленным и запивают достаточным количеством воды (до 1 стакана воды). Отсутствие в сиропе и каплях Геделикс® сахара позволяет применять его пациентам, страдающим сахарным диабетом. Геделикс® 50 мл капли не следует применять при повышенной чувствительности к компонентам препарата, в том числе к мятному маслу; бронхиальной астме; предрасположенности к ларингоспазму; недостаточности аргининосукцинат-синтетазы. Препарат не следует применять одновременно с противокашлевыми лекарственными средствами, т. к. это затрудняет отхождение разжиженной мокроты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные средства натурального происхождения в терапии острого кашля, возникшего на фоне ОРВИ, привлекают в последнее время все больший интерес отечественных и зарубежных исследователей, практикующих врачей, родителей пациентов. При этом препараты на основе лекарственных растений используются в медицине тысячелетиями. В современных условиях продолжаются клинические исследования, доказывающие, что младенцев в возрасте от 6 мес., детей и подростков с острым кашлем в отсутствие «красных флагов» можно безопасно лечить с помощью натуральных препаратов, в том числе растительного происхождения. Плющ обыкновенный (*Hedera helix* L.) представляет собой одно из наиболее хорошо изученных лекарственных растений, а фитопрепарат на его основе оказывает комплексное воздействие при остром кашле у детей за счет многообразия терапевтических эффектов. Применение препарата у детей положительно влияет на интенсивность и частоту эпизодов острого кашля при ОРВИ, ускоряет выздоровление, а также демонстрирует высокую удовлетворенность родителей процессом лечения. Лекарственное средство на основе *Hedera helix* L. обладает доказанной эффективностью и безопасностью в детском возрасте.



Поступила / Received 25.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025

Принята в печать / Accepted 19.02.2025

² Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® сироп капли. Режим доступа: <https://grls.pharm-porta.ru/grls/cc235599-2d95-4393-bb35-b93260c295bb#summary>.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Геделикс® капли. Режим доступа: <https://grls.pharm-porta.ru/grls/cc235599-2d95-4393-bb35-b93260c295bb#summary>.

Список литературы / References

1. Foti Randazzese S, Toscano F, Gambadauro A, La Rocca M, Altavilla G, Carlino M et al. Neuromodulators in Acute and Chronic Cough in Children: An Update from the Literature. *Int J Mol Sci.* 2024;25(20):11229. <https://doi.org/10.3390/ijms252011229>.
2. Murgia V, Manti S, Licari A, De Filippo M, Ciprandi G, Marseglia GL. Upper Respiratory Tract Infection-Associated Acute Cough and the Urge to Cough: New Insights for Clinical Practice. *Pediatr Allergy Immunol. Pulmonol.* 2020;33(1):3–11. <https://doi.org/10.1089/ped.2019.1135>.
3. Murgia V, Ciprandi G, Votto M, De Filippo M, Tosca MA, Marseglia GL. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopathol.* 2021;49(3):173–184. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71>.
4. Ciprandi G, Tosca MA. Non-pharmacological remedies for post-viral acute cough. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2021;92(1). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2021.1821>.
5. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol.* 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45>.
6. Gilchrist FJ. An approach to the child with a wet cough. *Paediatr Respir Rev.* 2019;31:75–81. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.11.002>.
7. De Blasio F, Dicpinigaitis PV, Rubin BK, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. An observational study on cough in children: Epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough.* 2012;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1>.
8. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012;(8):CD001831. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001831.pub4>.
9. Corsello A, Milani GP, Picca M, Buzzetti R, Carrozzo R, Gambino M et al. Recurrent upper respiratory tract infections in early childhood: a newly defined clinical condition. *Ital J Pediatr.* 2024;50(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01600-5>.

10. Monto AS, Foster-Tucker JE, Callear AP, Leis AM, Godonou ET, Smith M et al. Respiratory Viral Infections from 2015 to 2022 in the HIVE Cohort of American Households: Incidence, illness characteristics, and seasonality. *J Infect Dis*. 2025;231(3):795–804. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae423>.
11. Garzon Mora N, Jaramillo AP, Briones Andriuoli R, Torres S, Revilla JC, Moncada D. An Overview of the Effectiveness of Corticoids in Croup: A Systematic Literature Review. *Cureus*. 2023;15(10):e46317. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae423>.
12. Сафина АИ. Острый кашель у детей раннего возраста в практике врача-педиатра первичного звена. *Медицинский совет*. 2024;18(19):88–93. <https://doi.org/10.21518/ms2024-396>.
Safina AI. Acute cough in young children in the practice of a primary care pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-396>.
13. Martin J, Townshend J, Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open*. 2022;6(1):e001277. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2021-001277>.
14. Marseglia GL, Pagella F, Klersy C, Barberi S, Licari A, Ciprandi G. The 10-day mark is a good way to diagnose not only acute rhinosinusitis but also adenoiditis, as confirmed by endoscopy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007;71(4):581–583. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2006.12.003>.
15. Costantino S, Torre A, Foti Randazzese S, Mollica SA, Motta F, Busceti D et al. Association between Second-Hand Exposure to E-Cigarettes at Home and Exacerbations in Children with Asthma. *Children*. 2024;11(3):356. <https://doi.org/10.3390/children11030356>.
16. Kasi AS, Kamerman-Kretzmer RJ. Cough. *Pediatr Rev*. 2019;40(4):157–167. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0116>.
17. Budhiraja G, Singh H, Guram D, Pulkit Kaur N. Foreign Body Aspiration in Pediatric Airway: A Clinical Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl. 3):6448–6454. <https://doi.org/10.1007/s12070-020-02297-8>.
18. Cao AM, Choy JP, Mohanakrishnan LN, Bain RF, van Driel ML. Chest radiographs for acute lower respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD009119. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009119.pub2>.
19. Morice AH, Millqvist E, Bielskiene K, Birring SS, Dicipinigaitis P, Domingo Ribas C et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136. <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>.
20. Pecoraro L, Peterle E, Dalla Benetta E, Piazza M, Chatziparasidis G, Kantar A. Well-Established and Traditional Use of Vegetal Extracts as an Approach to the "Deep Roots" of Cough. *Children*. 2024;11(5):584. <https://doi.org/10.3390/children11050584>.
21. Crichton M, Marshall S, Marx W, Isenring E, Lohning A. Therapeutic health effects of ginger (*Zingiber officinale*): Updated narrative review exploring the mechanisms of action. *Nutr Rev*. 2023;81(9):1213–1224. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuac115>.
22. Fernandes KE, Frost EA, Remnant EJ, Schell KR, Cokcetin NN, Carter DA. The role of honey in the ecology of the hive: Nutrition, detoxification, longevity, and protection against hive pathogens. *Front Nutr*. 2022;9:954170. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.954170>.
23. Khan SU, Anjum SI, Rahman K, Ansari MJ, Khan WU, Kamal S et al. Honey: Single food stuff comprises many drugs. *Saudi J Biol Sci*. 2018;25(2):320–325. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2017.08.004>.
24. Manti S, Tosca MA, Licari A, Brambilla I, Foia deli T, Ciprandi G, Marseglia GL. Cough Remedies for Children and Adolescents: Current and Future Perspectives. *Paediatr Drugs*. 2020;22(6):617–634. <https://doi.org/10.1007/s40272-020-00420-4>.
25. Lam SHF, Homme J, Avarello J, Heins A, Pauze D, Mace S et al. Use of anti-tussive medications in acute cough in young children. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(3):e12467. <https://doi.org/10.1002/emp2.12467>.
26. Anibasa FO, Abuba T, Dankyau M. Effect of Honey on Cough Symptoms in Children with Upper Respiratory Tract Infection: A Randomised Controlled Trial. *West Afr J Med*. 2022;39(9):928–934. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126325/>.
27. Nishimura T, Muta H, Hosaka T, Ueda M, Kishida K; Honey and Coughs Study Group of the Society of Ambulatory and General Paediatrics of Japan. Multicentre, randomised study found that honey had no pharmacological effect on nocturnal coughs and sleep quality at 1–5 years of age. *Acta Paediatr*. 2022;111(11):2157–2164. <https://doi.org/10.1111/apa.16509>.
28. Kuitunen I, Renko M. Honey for acute cough in children – a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2023;182(9):3949–3956. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05066-1>.
29. Промыслова ЕА, Селимзянова ЛР, Вишнёва ЕА. Препараты растительного происхождения при кашле у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(1):74–77. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.592>.
Promyslova EA, Selimzyanova LR, Vishnyova EA. Phytogetic drugs at cough in children. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(1):74–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v10i1.592>.
30. Вахитов ХМ, Пикуза ОИ, Карпова ОА, Капралова АМ, Вахитова ЛФ, Ишбулдина АВ и др. Растительные препараты от кашля: возможности рационального выбора. *Медицинский совет*. 2022;16(19):36–41. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.
Vakhitov KM, Pikuza OI, Karpova OA, Kapralova AM, Vakhitova LF, Ishbuldina AV et al. Natural cough remedies: options for a rational choice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):36–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-36-41>.
31. Вахитов ХМ, Пикуза ОИ, Ибрагимова ЖР. Изучение клинической эффективности и безопасности комбинированной терапии кашля при остром бронхите у детей. *Практическая медицина*. 2013;(6):3–6. Режим доступа: <https://www.jbcpl.ru/articles/Vakhitov2.pdf>.
Vahitov HM, Pikuza OI, Ibragimova JR. The study of clinical efficacy and safety of combination therapy for acute bronchitis cough in children. *Practical Medicine*. 2013;(6):3–6. (In Russ.) Available at: <https://www.jbcpl.ru/articles/Vakhitov2.pdf>.
32. Денисова АР. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
Denisova AR. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
33. Cheng J, Mackie A, Chang AB, Grimwood K, Scott M, King A et al. Medication and healthcare use, parent knowledge and cough in children: a cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):2345–2354. <https://doi.org/10.1002/ppul.25424>.
34. Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–368. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26840418/>.
35. Колосова НГ, Денисова ВД, Денисова АР, Гребенева ИВ, Седова АЮ. Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>.
Kolossova NG, Denisova VD, Denisova AR, Grebeneva IV, Sedova AY. The role of herbal medicines in treating cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>.
36. Генне НА, Колосова НГ, Шаталина СИ, Сазанова ДА. Эффективность фитотерапии при респираторных вирусных инфекциях, сопровождающихся кашлем, у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(2):45–53. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-45-53>.
Geppe NA, Kolossova NG, Shatalina SI, Sazanova DA. Efficacy of phytotherapy for viral respiratory infections with cough in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(2):45–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-2-45-53>.
37. Wolf A, Sieben A, Runkel F, Häberlein H. Influence of the saponins from *Hedera helix* on the β 2-adrenergic responsiveness of living cells investigated by β 2-adrenergic receptor internalization studies and determination of intracellular cAMP levels. *Zeitschrift für Phytotherapie*. 2009;30(S01):P50. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1239935>.
38. Schulte-Michels J, Runkel F, Gokorsch S, Häberlein H. Ivy leaves dry extract EA 575[®] decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. *Pharmazie*. 2016;71(3):158–161. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.5835>.
39. Bajcura M, Lukáč M, Pisárčik M, Horváth B. Study of micelles and surface properties of triterpene saponins with improved isolation method from *Hedera helix*. *Chem Pap*. 2024;78:1875–1885. <https://doi.org/10.1007/s11696-023-03212-5>.
40. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM, Bulitta M, Wacker A. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Res*. 2019;5(4):00019–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00019-2019>.
41. Schaefer A, Kehr MS, Giannetti BM, Bulitta M, Staiger C. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575[®]) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie*. 2016;71(9):504–509. <https://doi.org/10.1691/ph.2016.6712>.
42. Seifert G, Upstone L, Watling CP, Vogelberg C. Ivy leaf dry extract EA 575 for the treatment of acute and chronic cough in pediatric patients: review and expert survey. *Curr Med Res Opin*. 2023;39(10):1407–1417. <https://doi.org/10.1080/03007795.2023.2258777>.
43. Sierocinski E, Holzinger F, Chenot JF. Ivy leaf (*Hedera helix*) for acute upper respiratory tract infections: an updated systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(8):1113–1122. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03090-4>.
44. Kruttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
45. Völz A, Schmitz J, Bulitta M, Raskopf E, Acikel C, Mösges R. Ivy leaves extract EA 575 in the treatment of cough during acute respiratory tract infections: meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Sci Rep*. 2022;12(1):20041. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-24393-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.А. Геппе, Е.В. Касанаве

Написание текста – Е.В. Касанаве, С.И. Шаталина

Обзор литературы – Е.В. Касанаве, С.И. Шаталина, М.Б. Аксенова

Анализ материала – Е.В. Касанаве, С.И. Шаталина, Н.Г. Колосова

Редактирование – Н.А. Геппе, Е.В. Касанаве, С.И. Шаталина, Н.Г. Колосова, М.Б. Аксенова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.А. Геппе

Contribution of authors:

Concept of the article – Natal'ya A. Geppe, Elena V. Kasanave

Text development – Elena V. Kasanave, Svetlana I. Shatalina

Literature review – Elena V. Kasanave, Svetlana I. Shatalina, Marianna B. Aksenova

Material analysis – Elena V. Kasanave, Svetlana I. Shatalina, Natalia G. Kolosova

Editing – Natal'ya A. Geppe, Elena V. Kasanave, Svetlana I. Shatalina, Natalia G. Kolosova, Marianna B. Aksenova

Approval of the final version of the article – Natal'ya A. Geppe

Информация об авторах:

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; geppe@mail.ru

Касанаве Елена Викторовна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; lenavs@inbox.ru

Шаталина Светлана Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; svetlanashatalina@mail.ru

Колосова Наталья Георгиевна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; kolosovan@mail.ru

Аксенова Марианна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет); 119991, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, стр. 1; axenovamarianna@mail.ru

Information about the authors:

Natal'ya A. Geppe, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; geppe@mail.ru

Elena V. Kasanave, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; lenavs@inbox.ru

Svetlana I. Shatalina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; svetlanashatalina@mail.ru

Natalia G. Kolosova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; kolosovan@mail.ru

Marianna B. Aksenova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; axenovamarianna@mail.ru

Роль топической терапии в комплексном лечении тонзиллофарингитов у детей

Т.И. Гаращенко^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Л.И. Ильенко², <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

А.П. Ястремский³, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

Н.Э. Пайганова², <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, payganova-natella@yandex.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54

Резюме

Острый тонзиллофарингит – распространенное заболевание (2–5% амбулаторных посещений педиатров), при котором часто назначают системные антимикробные препараты. Однако одним из основных показаний к антибиотикотерапии при остром тонзиллофарингите у детей является инфекция, вызванная бета-гемолитическим стрептококком группы А – стрептококковый тонзиллофарингит. При разработке схемы лечения заболевания предпочтение отдается топической терапии, за исключением лечения тонзиллофарингита стрептококковой природы, а методология топической антимикробной терапии учитывает возможность возникновения ларингоспазма у детей младшего возраста, а также необходимость коррекции микробиома полости рта и глотки у часто болеющих детей после интенсивной антимикробной терапии. Оптимальным методом введения лекарственного вещества в полость рта и глотку является аэрозольтерапия в виде ингаляций лекарственных веществ, имеющих более высокую химическую и физическую активность, чем обычные жидкие лекарства, вследствие увеличения суммарной поверхности дисперсной фазы. Широкое применение в последние годы находит антисептик нового поколения – бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид, обладающий выраженной активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, сложных вирусов, в том числе коронавируса SARS-CoV-2, простейших, аэробной, анаэробной флоры, находящейся в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая штаммы, полирезистентные к лекарственным препаратам. Данный антисептик относится к препаратам с низкой токсичностью, не обладает местнораздражающим, аллергизирующим, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. Выявлено его иммуноадьювантное действие. Согласно проанализированным клиническим наблюдениям, у пациентов с тонзиллофарингитом, как стрептококковым, так и иной, в том числе вирусной, этиологии, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид в форме аэрозоли показал хороший клинический эффект. Аэрозольная форма препарата обеспечивает широкий угол распыления и мелкодисперсное распыление, в отличие от спрея, благодаря чему капли препарата более мягко покрывают слизистую оболочку. На основании анализа систематических обзоров по этиологии, клинике и диагностике острого тонзиллофарингита, данных по микробиоценозу ротоглотки и способах их коррекции, а также клинических исследований по эффективности и безопасности препарата бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид в форме аэрозоли сделан вывод о целесообразности его использования в топической терапии острых тонзиллофарингитов у детей.

Ключевые слова: дети, бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид, топическая терапия, аэрозоль, лечение детей, острые тонзиллофарингиты

Для цитирования: Гаращенко ТИ, Ильенко ЛИ, Ястремский АП, Пайганова НЭ. Роль топической терапии в комплексном лечении тонзиллофарингитов у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(1):94–102. <https://doi.org/10.21518/ms2025-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of topical therapy in the complex treatment of tonsillopharyngitis in children

Tatiana I. Garashchenko^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Lidia I. Ilenko², <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

Andrey P. Yastremsky³, <https://orcid.org/0000-0002-7760-4860>, yastrem-andrej97@yandex.ru

Natella E. Payganova², <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, payganova-natella@yandex.ru

¹ National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

Abstract

Acute tonsillopharyngitis is a common disease (2–5% of paediatric outpatient visits) for which systemic antimicrobials are often prescribed. However, streptococcal tonsillopharyngitis, infection caused by group A beta-hemolytic streptococci (GABHS), is one of the main indications for antibiotic therapy in acute tonsillopharyngitis in children. When developing a treatment regimen for the disease, preference is given to topical therapy (except in cases of streptococcal tonsillopharyngitis), and the topical antimicrobial therapy methodology recognises that laryngospasm may occur in young children, and the microbiome of the oral cavity and pharynx may need correction in frequently ill children after intensive antimicrobial therapy. Aerosol therapy in the form of inhalation of pharmacological agents that have higher chemical and physical activity than their liquid counterparts due to larger total surface area of the dispersed phase is the optimal method for delivering pharmacological agents into the oral cavity and pharynx. In recent years, a new generation antiseptic benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium chloride has become increasingly common. It showed pronounced activity against Gram-positive and Gram-negative bacteria, fungi, complex viruses, including the SARS-CoV-2 coronavirus, protozoa, aerobic, anaerobic flora in the form of monocultures and microbial associations, including strains with multiple antibiotic resistance. This antiseptic agent refers to drugs of low-toxicity, and does not have any local irritating, allergenic, mutagenic, carcinogenic or embryotoxic effect. It has been identified as having immunoadjuvant effect. The review of clinical observations showed that an aerosolized form of benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium chloride had a favourable clinical effect in patients with tonsillopharyngitis of both streptococcal and other, in particular viral, etiology. The aerosolized form of the drug provides a wide spray angle and finely dispersed diffusion, as opposed to a spraying device, due to which the drops of the drug cover the mucous membrane in a more accurate way. The findings of the analysis of systematic reviews on the etiology, clinical picture and diagnosis of acute tonsillopharyngitis, updates on the oropharynx microbiocenosis and methods for its correction, and clinical studies on the efficacy and safety of the aerosolized form of benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium chloride have led to the conclusion that its application as topical therapy is useful for the treatment of acute tonsillopharyngitis in children.

Keywords: children, mitraseptin PRO benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium, topical therapy, aerosol, treatment of children, acute tonsillopharyngitis

For citation: Garashchenko TI, Ilenko LI, Yastremsky AP, Payganova NE. The role of topical therapy in the complex treatment of tonsillopharyngitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):94–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-105>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в горле, как единственная жалоба, так и в сочетании с другими проявлениями острых респираторных заболеваний (лихорадка, кашель, затруднение носового дыхания и выделения из носа), является наиболее частой причиной обращений к врачам первичного звена – педиатрам амбулаторно-поликлинической службы. У детей в структуре ЛОР-патологии на заболевания глотки приходится 40% [1–3]. В педиатрической практике важно то, что боль в горле может иметь как вирусную, так и бактериальную природу и являться проявлением различных детских инфекций (корь, скарлатина, краснуха, инфекционный мононуклеоз) [2–4].

Острый тонзиллофарингит (ОТФ), будучи распространенным заболеванием (2–5% амбулаторных посещений педиатров), является одной из основных причин назначения системных антимикробных препаратов [2–4].

На β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) приходится около 25% случаев ОТФ у детей [5]. Его распространенность варьируется в зависимости от возраста: он часто встречается у детей старше 5 лет, а встречаемость среди подростков колеблется от 19,3 до 30,1%. Ранее бытовало мнение, что БГСА-тонзиллофарингит редко встречается у детей младше 3 лет, однако данные противоречивы. Ранние исследования, в которых изучались дети дошкольного возраста, показали, что менее чем у 10% детей младше 3 лет БГСА-тонзиллофарингит был подтвержден микробиологическими исследованиями [6, 7], другие авторы выявили до 28% положительных

микробиологических тестов у детей с болью в горле того же возраста [8, 9].

Этиологический диагноз, основанный исключительно на клиническом исследовании, является сложной задачей. Существуют шкалы МакАйзека (McIsaac score), Центора (Centor score), шкала FeverPAIN, но ни одна из них не является стопроцентным маркером БГСА-этиологии [10–12].

Основные возбудители ОТФ и симптоматика при инфицировании данными микроорганизмами представлены в *табл. 1*.

Методы лабораторной диагностики нестрептококковых ОТФ представлены в *табл. 2*.

Как видно из *табл. 2*, ОТФ могут быть вызваны различными возбудителями, и их превалирование может зависеть от возраста пациента, сезона и даже местоположения больного ребенка [1, 3, 7, 10]. Тонзиллофарингиты, вызванные вирусом гриппа, парагриппа, аденовирусами (35,9%), коронавирусами, респираторно-синцитиальным вирусом (29%), как правило, возникают в осенне-зимний период [3, 7].

Внутриклеточные патогены – *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* – чаще встречаются в организованных детских коллективах (детский сад, школа) в период с августа по январь. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* как возбудители ОТФ высеваются у детей, соответственно, в 10–24% и 5–21% случаев в зависимости от возраста [6, 12].

При катаральных формах острых тонзиллитов, фарингитов ведущими возбудителями являются вирусы

● **Таблица 1.** Основные возбудители острого тонзиллофарингита
 ● **Table 1.** Main causative agents of acute tonsillopharyngitis

Микроорганизм	Заболевание
Бактерии	
Стрептококки группы А	Фарингит, тонзиллит, ревматизм
Стрептококки группы С и G	Фарингит, тонзиллит, скарлатиноподобная сыпь
Анаэробы/спирохеты	Ангина Симановского – Венсана
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Фарингит, тонзиллит
<i>Neisseria meningitidis</i>	Фарингит, эпиглотит, назофарингит
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Дифтерия
<i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Фарингит, скарлатиноподобная сыпь
<i>Salmonella typhi</i>	Катаральный тонзиллофарингит, язвенная ангина Дюге
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Фарингит, энтероколит
<i>Yersinia pestis</i>	Чума (ангинозно-бубонная форма)
<i>Francisella tularensis</i>	Туляремия (орофарингеальная форма)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Катарально-пленчатый тонзиллит, мононуклеарная реакция, сепсис
Вирусы	
Риновирус	ОРЗ
Ротавирус	ОРЗ, энтерит, катаральная ангина
Коронавирус	ОРЗ
Пикорнавирус (ящур)	Герпетическая ангина, афтозный стоматит
Аденовирус	Лихорадка с фарингоконъюнктивитом, ОРЗ
Вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа	Фарингит, гингивостоматит
Вирус парагриппа	ОРЗ, круп
Вирус Коксаки А9, В1–5	Герпангина, экзантема кистей, стоп и полости рта
Вирусы ЕСНО (различные типы)	Везикулярный фарингит, тонзиллит
Вирус Эпштейна – Барр	Инфекционный мононуклеоз
Цитомегаловирус	Цитомегаловирусный мононуклеоз
ВИЧ	Первичная ВИЧ-инфекция
Вирус гриппа А и В	Грипп
Энтеровирус 71-го типа	Тонзиллофарингит везикулярно-язвенный
Микоплазмы	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Пневмония, бронхит, фарингит
Хламидии	
<i>Chlamydomphila psittaci</i>	ОРЗ, пневмония
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Пневмония, фарингит
Грибы	
<i>Candida albicans</i>	Гранулезный фарингит, язвенно-пленчатая ангина с гиперплазией лимфоидной ткани

Примечание. ОРЗ – острое респираторное заболевание.

● **Таблица 2.** Лабораторная диагностика возбудителей тонзиллофарингита
 ● **Table 2.** Laboratory diagnostics of tonsillopharyngitis pathogens

Возбудитель	Метод
Стрептококки группы С и G, <i>Arcanobacterium haemolyticum</i>	Исследование мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Исследование мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Исследование пленок с использованием селективных питательных сред
Вирус гриппа	Вирусологическое исследование мокроты, мазка с поверхности миндалин и/или задней стенки глотки, мазок из носа
Вирус простого герпеса	Тест Tzanck или вирусологическое исследование
Коронавирус	ПЦР-диагностика
ВИЧ	Обнаружение вируса (ПЦР или обнаружение p24) при отрицательных серологических исследованиях
Вирус Эпштейна – Барр	Тест на определение антител
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Тест на определение антител IgM, IgE (ПЦР)
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Тест на определение антител IgM, IgA, IgE, исследование назофарингеального аспирата (ПЦР)

(риновирус, ротавирус, парагрипп, аденовирус, вирус гриппа А и В, герпетический вирус 6-го типа, вирус Эпштейна – Барр [2, 3, 11, 12].

Среди бактериальных возбудителей при катаральных формах острого тонзиллита ведущими являются бета-гемолитический стрептококк групп А, С, G, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Yersinia enterocolitica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pneumoniae* [3, 11, 12].

Основной вопрос, который стоит перед педиатром, – правильный подбор антибактериального препарата для предотвращения осложнений (паратонзиллит, ревматизм, гломерулонефрит) [13–17].

Системная антибактериальная терапия показана только при подтвержденной БГСА-природе ОТФ. Согласно клиническим рекомендациям 2024 г. [1], для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового ОТФ по клинической картине следует использовать шкалы Центора, МакАйзека или FeverPAIN (табл. 3, 4, 5) [18–20].

Таким образом, точно определить диагноз по ориентировочным шкалам невозможно [1, 2, 4, 7, 18–20].

Однако на современном этапе все большее внимание уделяется системам поддержки принятия врачебных решений (СППВР) на основе искусственного интеллекта [21]. Данные системы позволяют проводить дифференциальную диагностику на основе клинических, лабораторных данных микробиологического исследования, а также прогнозировать развитие возможных осложнений (паратонзиллярный, парафарингеальный абсцессы), которые могут возникнуть на фоне этих заболеваний [22].

- **Таблица 3.** Модифицированная шкала оценки Центора и МакАйзека
- **Table 3.** Modified scale of evaluation of Centor and McIsaac

Симптомы острого тонзиллофарингита		Оценка в баллах
Температура тела более 38 °C		1 балл
Отечность и гиперемия миндалин, налеты на задней стенке глотки и миндалинах		1 балл
Отсутствие катаральных явлений и кашля		1 балл
Переднейшейный и/или подчелюстной лимфаденит (увеличенные и болезненные лимфоузлы)		1 балл
Возраст	5–14 лет	1 балл
	15–44 года	0 баллов
	45 лет и старше	-1 балл

Как правило, ОТФ вирусной этиологии сопровождается другими катаральными симптомами (ринит, конъюнктивит, кашель). При ОТФ, вызванном вирусом Эпштейна – Барр (инфекционный мононуклеоз), возможна генерализованная лимфаденопатия с острой окклюзией носового дыхания за счет резкой гиперплазии глоточной миндалины, вплоть до синдрома апноэ, а также увеличение печени и селезенки. Именно такая генерализованная реакция лимфоидной ткани является важным признаком для своевременной диагностики инфекционного мононуклеоза [1–3, 12].

Необходимость экстренного принятия решения о назначении системной антимикробной терапии у ребенка очевидна, и здесь золотым стандартом определения β-гемолитического стрептококка является СТРЕПТАТЕСТ [1, 23, 24]. По данным многоцентровых клинических исследований, чувствительность данного теста составляет 97,3%, а специфичность – 95,3% [1]. Пациентам с ОТФ старше 3 лет рекомендуется иммунохроматографический экспресс-тест мазка из зева на стрептококк группы А (*S. pyogenes*) для подтверждения или исключения стрептококковой инфекции [1]. При рецидивирующих процессах, а также имеющейся аллергии на антимикробные препараты возможно проведение культурального исследования с анализом чувствительности к антибиотикам [1, 2]. Отрицательный результат экспресс-теста у детей и подростков с подозрением на ОТФ, вызванный БГСА, следует подтвердить культуральным исследованием (бактериологическое исследование отделяемого из зева на стрептококк группы А (*Streptococcus* gr. A) [1, 3, 14, 23]. У детей младше 3 лет с клиникой стрептококкового ОТФ экспресс-тест проводится при наличии заболевания у старшего брата или сестры.

Учитывая стабильно благоприятную эпидемиологическую обстановку в отношении заболеваемости дифтерией в России, микробиологическое (культуральное) исследование слизи и пленок с миндалин на палочку дифтерии (*Corynebacterium diphtheriae*) пациентам с ОТФ целесообразно проводить лишь в случае данных о неблагоприятном эпидемиологическом, вакцинальном анамнезе и/или характерной клинической симптоматики [1].

Клинические рекомендации указывают на нецелесообразность рутинного определения антистрептолизина-О (АСЛ-О) в сыворотке крови. Получены убедительные данные

- **Таблица 4.** Интерпретация шкалы МакАйзека: тактика ведения пациента с острым тонзиллофарингитом
- **Table 4.** Interpretation of the McIsaac scale: tactics of managing a patient with acute tonsillopharyngitis

Балльная оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции		Предлагаемая тактика ведения пациента
	Пациенты ≥15 лет	Пациенты 3–14 лет	
0 баллов	7%	8%	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
1 балл	12%	14%	
2 балла	21%	23%	Назначение антибактериальной терапии по результатам экспресс-теста
3 балла	38%	37%	
≥4 балла	57%	55%	Назначение антибактериальной терапии на основании клинической картины

- **Таблица 5.** Модифицированная шкала FeverPAIN с интерпретацией балльной оценки
- **Table 5.** Modified FeverPAIN scale with interpretation of the score

Клинический признак	Баллы
Лихорадка в течение последних 24 ч	+1
Налет на миндалинах	+1
Обращение к врачу в течение последних 3 дней в связи с выраженностью симптомов	+1
Выраженная гиперемия и отек миндалин	+1
Отсутствие кашля или ринита	+1
0–2 балла – вероятность БГСА ОТФ 16%	
3 балла – 43% вероятности БГСА	
4–5 баллов – 63% вероятности БГСА	

Примечание. БГСА – β-гемолитический стрептококк группы А; ОТФ – острый тонзиллофарингит.

о том, что АСЛ-О повышается лишь на 7–9-й день стрептококковой инфекции, а также может отражать ранее перенесенные заболевания или хроническую инфекцию [1].

При вирусной и бактериальной нестрептококковой природе ОТФ не рекомендовано назначение антибактериальных препаратов. Более того, антибиотикотерапия при острой вирусной инфекции не способна предотвратить присоединение бактериальной инфекции [1, 2, 11]. Необоснованное использование антибиотиков способствует распространению резистентности микроорганизмов, устойчивых к данному препарату, а также развитию дисбиотических изменений в полости рта, носоглотке, желудочно-кишечном тракте [25].

Поэтому при отсутствии данных о бактериальной этиологии острого фарингита на первый план выходит местная терапия, главная задача которой – максимально быстро купировать воспалительные изменения в глотке, снять болевой синдром и предотвратить распространение воспалительного процесса по дыхательным путям [1, 14, 26]. Местная (топическая) терапия способна в значительной

степени улучшить состояние больного. Отличительной особенностью местных препаратов, применяемых для терапии ЛОР-патологии, является непосредственный контакт действующего вещества с очагом воспаления. Препараты, применяемые для местной терапии фарингитов, в свою очередь, можно условно разделить на группы: антисептики, местные антимикотики, иммунокорректоры, местные анестетики, противовоспалительные препараты, гомеопатические средства [25–27].

В основном предпочтение отдается топическим противовоспалительным средствам и препаратам с антисептическими компонентами, обладающими широкой противовирусной и антибактериальной активностью.

При назначении определенного препарата руководствуются выбором средства с наименьшим риском возникновения нежелательных реакций [1, 17].

При этом препарат должен отвечать следующим требованиям: наличие широкого спектра антибактериальной активности; отсутствие токсического и раздражающего действия на слизистую оболочку, низкая скорость абсорбции; низкая аллергенность. Дополнительными условиями, особенно актуальными в педиатрической практике, являются безопасность лекарственного средства и органолептические свойства.

Топические препараты выпускаются в виде спреев, растворов для полоскания или таблеток для рассасывания. У детей при отсутствии навыков полоскания горла и опасности аспирации при рассасывании таблеток предпочтительна форма спрея. Ввиду риска реактивного ларингоспазма препараты для лечения заболеваний горла (топические) назначаются с возраста 3–4 лет. В клинических рекомендациях 2024 г. по ОТФ указан бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорида моногидрат [1].

Бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний (БМП) – препарат из группы катионных поверхностно-активных веществ. Многочисленными исследованиями подтверждено, что данная молекула обладает выраженным антимикробным действием в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, грибов, сложных вирусов, простейших, аэробной, анаэробной флоры, находящейся в виде монокультур и микробных ассоциаций, включая штаммы, полирезистентные к лекарственным препаратам (табл. 6) [28, 29]. Доказано также действие на вирус SARS-CoV-2 [30]. БМП относится к препаратам с низкой токсичностью, не обладает местнораздражающим, аллергизирующим, мутагенным, канцерогенным и эмбриотоксическим действием. Выявлено его иммуноадьювантное действие [31].

В основе действия БМП лежит его прямое влияние на мембраны клеток микроорганизмов. Гидрофобное взаимодействие его молекулы с липидными мембранами ведет к фрагментации и разрушению микробной оболочки клетки. Кроме того, отмечено угнетение ферментативных систем мембран, что вызывает гибель патогена. Воздействие же на клетки макроорганизма минимально за счет большой длины липидных радикалов, и гидрофобное взаимодействие с молекулами препарата выражено очень слабо [29].

● **Таблица 6.** Микроорганизмы, которые угнетает бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний [29]

● **Table 6.** Microorganisms that are inhibited by benzyldimethyl-myristoylamino-propylammonium [29]

Вид микроорганизма	МПК, мкг, мл
Грамположительная флора: стафилококки, стрептококки	1,0–50,0–100,0
Грамотрицательная флора: гонококки, эшерихии, шигеллы. Сальмонеллы, вибрионы, хламидии. Протей, псевдомонады. Микобактерии.	2,0–100,0 100,0–500,0 100,0–200,0
Актиномицеты	50,0–200,0
Простейшие: трихомонады	2,0–50,0
Грибы: дрожжевые, дрожжеподобные (Кандида), аскомицеты, дерматофиты	1,0–100,0

Примечание. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

Перспективным, особенно в детской практике, является метод поступления лекарственного вещества в виде аэрозоля, что доказано относительно БМП при лечении пациентов с патологией дыхательных путей [32, 33].

Аэрозольтерапия в виде ингаляций лекарственных веществ, имеющих более высокую химическую и физическую активность, чем обычные жидкие лекарства, увеличивает суммарную поверхность дисперсной фазы, за счет чего орошение зоны воспаления более эффективно.

Выявленное выраженное противовоспалительное действие ингаляций БМП моногидрата способствовало купированию клинической симптоматики ОТФ у детей, а также нормализовало показатели периферической крови и ускорило сроки выздоровления [32].

Представляет интерес исследование И.В. Николаевой и соавт. по изучению состава микрофлоры ротоглотки у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [31]. У 90,2% детей были выявлены нарушения состава микрофлоры зева. В посевах из ротоглотки было выявлено 15 потенциально патогенных видов бактерий (*S. aureus* (31%), *Haemophilus influenzae* (11,3%), *S. pyogenes* (11,3%) и *S. pneumoniae* (8,4%)). Все штаммы *S. aureus* обладали пенициллин- и β-лактамазной активностью и часто были устойчивы к офлоксацину (35,3%), линезолиду (23,5%) и макролидам (17,5%). Все штаммы золотистого стафилококка и БГСА были чувствительны к БМП, а его применение при данных патологических состояниях приводило к клиническому улучшению и снижению видового разнообразия и численности условно-патогенной микрофлоры. Выявлен синергизм действия БМП с антибиотиками и другими этиотропными препаратами, что позволяет сократить длительность лечения и значительно повысить эффективность терапии. По мнению авторов, выраженная иммуномодулирующая активность БМП способствует коррекции как системного, так и местного иммунитета у часто болеющих детей [31].

В настоящее время на российском рынке появился топический препарат БМП в форме аэрозоля – Митрасептин®-Про (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия)¹.

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Митрасептин®-Про. Режим доступа: <https://grls.pharm-porta.ru/grls/f7187f9a-3fca-494c-8213-c8b3f0ee6cef#summary>.

Данные клинических наблюдений [34, 35] показывают высокую эффективность препарата Митрасептин®-Про в терапии воспалительной патологии глотки как вирусной, так и бактериальной этиологии.

Ценность аэрозольной формы БМП – Митрасептин®-Про – в педиатрической практике состоит в оптимальной форме введения лекарственного вещества в ротоглотку, без излишней мощности струи (что может вызвать ларингоспазм у детей), при этом аэрозоль обеспечивает более широкий угол распыления и мелкодисперсность, благодаря чему капли препарата более мягко покрывают слизистую оболочку ротоглотки и глубоко проникают в лимфоэпителиальные структуры. Отсутствие спирта в составе, а также отсутствие вкуса, цвета и запаха обеспечивают приверженность лечению маленьких пациентов и их родителей². Флакон Митрасептин®-Про герметичен, что исключает обратную контаминацию, а мобильная форма аэрозоля делает возможным проведение ингаляций в домашних условиях без покупки небулайзера или посещения кабинета физиолечения, а также использование в путешествиях.

Дозировка Митрасептин®-Про зависит от возраста ребенка.

Детям в возрасте 3–6 лет: однократное нажатие на головку насадки-распылителя 3–4 раза в сутки; детям в возрасте 7–14 лет: двукратное нажатие 3–4 раза в сутки; детям старше 14 лет: 3- или 4-кратное нажатие 3–4 раза в сутки.

Длительность терапии составляет от 4 до 10 дней в зависимости от сроков наступления ремиссии³.

Таким образом, топическая терапия ОТФ у детей является важной составляющей комплексной схемы лечения данной патологии на первичном приеме в педиатрической практике. Аэрозоль Митрасептин®-Про активен в отношении бактерий, грибов и вирусов, обладает иммуноадьювантным и биоценоз-сберегающим свойствами и является оптимальным решением при выборе местной терапии ОТФ, в том числе неуточненной этиологии.

При ОТФ и/или обострении хронического тонзиллита проводят орошение глотки с помощью насадки-распылителя. С учетом высокой чувствительности дисбиозной микрофлоры ротоглотки к препарату Митрасептин®-Про и оптимальному способу доставки лекарственного вещества к структурам ротоглотки (форма – аэрозоль) данный антисептик является препаратом выбора для санации верхних дыхательных путей, а также лечения гнойно-воспалительных заболеваний ротоглотки у часто болеющих детей.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент М., 17 лет. Обратился в поликлинику с жалобами на слабость, недомогание, боль в горле при глотании. Считает себя больным в течение 3 дней, когда появилась боль при глотании, слабость, повышение температуры до 37,6 °С. За медицинской помощью не обращался. Самостоятельно полоскал горло раствором фурацилина 1:5000 3 раза в день, принимал парацетамол 0,5 г. 2–3 раза в день.

На 3-й день самочувствие ухудшилось, боль в горле усилилась, температура тела до 38,4 °С, озноб, слабость. Обратился в поликлинику по рекомендации родителей. На момент осмотра состояние удовлетворительное, кожный покров бледной окраски, отеков нет. Осмотр глотки: язык обложен белым налетом, передние небные дужки отечны, гиперемизированы, миндалины увеличены до 2-й ст., яркая гиперемия, лакуны заполнены налетами фибрина. Задняя стенка глотки гиперемизирована, лимфогранулы отечны, налетов нет. В подчелюстной области справа определяются два лимфатических узла до 10–15 мм, подвижны, безболезненны, не спаяны с кожей. Общий статус: в легких дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД – 19 в минуту, тоны сердца ясные, ритмичные. По остальным органам и системам без выраженных изменений. Общий анализ крови: лейкоциты – $11,82 \times 10^9/\text{л}$ (4–9); тромбоциты – $289,0 \times 10^9/\text{л}$ (150–400); эритроциты $3,94 \times 10^{12}/\text{л}$ (3,8–5,6); лимфоциты 13,80 % (19–45); моноциты – 7,8 % (3–12); гранулоциты – 78,40% (24–70). В мазке из зева определен *Streptococcus pyogenes* 10^6 КОЕ – обильный рост. Диагноз: острый тонзиллит; подчелюстной лимфаденит справа (рис. 1).

Лечение. Цефиксим ЭКСПРЕСС 400 мг раз в сутки 7 дней, симптоматическая терапия, при повышении температуры – парацетамол, местно Митрасептин®-Про по 3 дозы 4–5 раз в день в зев в течение 7 дней, обильное питье. При визите на 3-й день: общее самочувствие улучшилось, сохранялась незначительная боль в горле, воспалительные явления в зеве уменьшились, определялась гиперемия дужек, миндалин, налетов в лакунах не обнаружено. Пациент отметил слабость, потливость, повышение температуры в вечернее время до 37 °С. Рекомендовано продолжить лечение (рис. 2).

Контрольный осмотр на 8-й день. Жалоб не предъявляет, самочувствие хорошее. Зев: отечность миндалин уменьшилась, слизистая бледно-розового цвета, налетов нет. Задняя стенка глотки: лимфатические образования уменьшились, налетов нет, курс лечения был окончен (рис. 3).

Таким образом, на данном клиническом примере продемонстрирована эффективность применения

● **Рисунок 1.** Изменения небных миндалин у пациента при обращении

● **Figure 1.** Palatine tonsillar changes in the patient during treatment



² Инструкция по применению лекарственного препарата Митрасептин®-Про. Режим доступа: <https://grls.pharm-portal.ru/grls/f7187f9a-3fca-494c-8213-c8b3f0ee6cef#summary>.
³ Там же.

- **Рисунок 2.** Изменения небных миндалин у пациента на 3-й день
 ● **Figure 2.** Palatine tonsillar changes in the patient on day 3



топического препарата Митрасептин®-Про в комплексном лечении острого тонзиллита уже на 3-й день: налеты на небных миндалинах отсутствовали, что способствовало значительному улучшению самочувствия пациента и более быстрому купированию воспалительных явлений в зеве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании анализа систематических обзоров по этиологии, клинике и диагностике ОТФ следует отметить, что начиная с 3-летнего возраста в возникновении ОТФ большое значение приобретает β -гемолитический

- **Рисунок 3.** Изменения небных миндалин у пациента на 8-й день
 ● **Figure 3.** Palatine tonsillar changes in the patient on day 8



стрептококк группы А, который в дальнейшем становится ведущей причиной развития данного заболевания у детей более старшего возраста, наряду со стрептококками группы С и G, а также другими патогенами. Вместе с тем лечение ОТФ у детей с применением топических антисептиков местного действия, таких как бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид в форме аэрозоли, значительно облегчает течение заболевания и ускоряет процесс выздоровления, а также уменьшает риски развития антибиотикорезистентности.



Поступила / Received 18.01.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 06.02.2025
 Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

1. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. М.: 2024. 55 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/306_3.
2. Тарасова ГД, Гаращенко ТИ, Молчанова ЕБ, Гаращенко МВ. Тонзиллярная проблема: новое в диагностике и лечении. *Детская оториноларингология*. 2019;(3):18–23. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/fttxnl>. Tarasova GD, Garashchenko TI, Molchanova EB, Garashchenko MV. Tonsillar problem: new in diagnostics and treatment. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2019;(3):18–23. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/fttxnl>.
3. Гаращенко ТИ, Страчунский ЛС. Антибактериальная терапия ЛОР-заболеваний в детском возрасте. В: Богомилский МР, Чистякова ВР (ред.). *Детская оториноларингология*. М.: Медицина; 2005. Т. 2, с. 275–285.
4. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Кулагина МИ. Острый тонзиллит у детей: диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Медицинский совет*. 2015;(3):56–59. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138>.
5. Крюков АИ, Ивойлов АЮ, Кулагина МИ. Острый тонзиллит у детей: диагностика, прогностическое значение, современное лечение. *Медицинский совет*. 2015;(3):56–59. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/138>.
6. Гаращенко ТИ, Пайганова НЭ. Современные тенденции в лечении острых тонзиллофарингитов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(4):164–173. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-164-173>.
7. Ilyenko LI, Garashchenko TI, Payganova NE. Current trends in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(4):164–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-4-164-173>.
8. Гаращенко ТИ. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложненный у детей. *ПМЖ*. 2001;9(19):812–816. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Makrolidy_v_terapii_ostrogo_tonzillita_i_ego_oslozhneniy_u_detey/.
9. Garashchenko TI. Macrolides in the treatment of acute tonsillitis and its complications in children. *RMJ*. 2001;9(19):812–816. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Makrolidy_v_terapii_ostrogo_tonzillita_i_ego_oslozhneniy_u_detey/.
10. Карнеева ОВ, Дайхес НА, Поляков ДП. Протоколы диагностики и лечения острых тонзиллофарингитов. *ПМЖ*. 2015;23(6):307–310. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly_diagnostiki_i_lecheniya_ostryh_tonzillofaringitov/.
11. Karneeva OV, Dajhes NA, Polyakov DP. Protocols for the diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2015;23(6):307–310. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Protokoly_diagnostiki_i_lecheniya_ostryh_tonzillofaringitov/.
12. Mendes N, Miguéis C, Lindo J, Gonçalves T, Miguéis A. Retrospective study of group A Streptococcus oropharyngeal infection diagnosis using a rapid antigenic detection test in a paediatric population from the central region of Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40(6):1235–1243. <https://doi.org/10.1007/s10096-021-04157-x>.
13. Shaikh N, Leonard E, Martin JM. Prevalence of streptococcal pharyngitis and streptococcal carriage in children: a metaanalysis. *Pediatrics*. 2010;126(3):e557–e564. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2648>.
14. Oliver J, Malliya Wadu E, Pierce N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A Streptococcus pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>.
15. Piñeiro Pérez R, Álvarez González F, Baquero-Artigao F, Cruz Cañete M, de la Flor I Bru J, Fernández Landaluce A et al. Diagnosis and treatment of acute tonsillopharyngitis. Consensus document update. *An Pediatr*. 2020;93(3):206.e1–206.e8. (In Spanish) <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.05.004>.
16. Гаращенко ТИ, Бойкова НЭ. Тонзиллофарингиты. Выбор антибактериальной терапии однозначен? *Медицинский совет*. 2015;(1):12–17. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/483>.

- Garashchenko TI, Boikova NE. Tonsillopharyngitis. Is the choice of antibiotic therapy so clear? *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(1):12–17. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/485>.
13. Linder JA, Chan JC, Bates DW. Evaluation and treatment of pharyngitis in primary care practice: the difference between guidelines is largely academic. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1374–1379. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.13.1374>.
 14. Лобзин ЮВ, Брико НИ, Козлов РС, Сидоренко СВ, Таточенко ВК, Бакрадзе МД и др. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):10–15. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ymcqgh>.
 15. Lobzin YuV, Briko NI, Kozlov RS, Sidorenko SV, Tatochenko VK, Bakradze MD et al. Resolution of the expert council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):10–15. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ymcqgh>.
 16. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;12(12):CD000023. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd000023.pub5>.
 17. Rún Sigurðardóttir N, Nielsen AB, Munck A, Bjerrum L. Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in general practice: Comparison between Denmark and Iceland. *Scand J Prim Health Care*. 2015;33(4):269–274. <https://doi.org/10.3109/02813432.2015.1114349>.
 18. Smith DRM, Dolk FCK, Pouwels KB, Christie M, Robotham JV, Smieszek T. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(Suppl. 2):ii11–ii18. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx503>.
 19. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–852. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.950>.
 20. Muthanna A, Shamsuddin NH, Abdul Rashid A, Ghazali SS, Hamat RA, Mawardi M et al. Diagnostic Accuracy of Centor Score for Diagnosis of Group A Streptococcal Pharyngitis among Adults in Primary Care Clinics in Malaysia. *Malays J Med Sci*. 2022;29(4):88–97. <https://doi.org/10.21315/mjms2022.29.4.9>.
 21. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5806>.
 22. Ястремский АП. Диагностика острых воспалительных заболеваний глотки с применением информационных технологий. Тюмень: Тюменский дом печати; 2021. 178 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uwdhns>.
 23. Ястремский АП, Извин АИ, Санников АГ, Соколовский НС, Захаров СД. Итоги сравнения экспертных систем для диагностики острых заболеваний глотки. *Врач и информационные технологии*. 2016;(5):15–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wyrmxv>.
 24. Yastremsky AP, Izvin AI, Sannikov AG, Sokolovsky NS, Zaharov SD. Results of the expert systems comparison for diagnostics of acute pharyngeal diseases. *Medical Doctor and Information Technology*. 2016;(5):15–25. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wyrmxv>.
 25. Ivaska L, Niemelä J, Gröndahl-Yli-Hannuksela K, Putkuri N, Vuopio J, Vuorinen T et al. Detection of group A streptococcus in children with confirmed viral pharyngitis and antiviral host response. *Eur J Pediatr*. 2022;181(12):4059–4065. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04633-2>.
 26. Cohen JF, Bertille N, Cohen R, Chalumeau M. Rapid antigen detection test for group A streptococcus in children with pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD010502. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010502.pub2>.
 27. Бойкова НЭ, Гаращенко ТИ. Топическая терапия при острых тонзиллофарингитах. *Лечащий врач*. 2014;(9):32. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436049>.
 28. Boykova NE, Garashchenko TI. Topical therapy in acute tonsillopharyngitis. *Lechaschi Vrach*. 2014;(9):32. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436049>.
 29. Рязанцев СВ, Павлова СВ. Современные возможности топической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и глотки. *Медицинский совет*. 2020;(6):14–20. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>.
 30. Ryazantsev SV, Pavlova SV. Modern possibilities of topical therapy of upper respiratory tract and throat infectious inflammatory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(6):14–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-6-14-20>.
 31. Росаткевич АГ, Павлычева ДК, Денисюк ДА, Антипаят НА, Сметанина СВ, Лазарева НБ, Пайганова НЭ. Применение топических антисептических средств при остром тонзиллофарингите: оценка современных тенденций лечения и профилактики осложнений. *Терапия*. 2019;(6):183–189. <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.6.183-189>.
 32. Rosatkevich AG, Pavlycheva DK, Denisuk DA, Antipyat NA, Smetanina SV, Lazareva NB, Payganova NE. Use of topical antiseptics in case of acute tonsillopharyngitis: Estimation of current treatment tendencies and prevention of complications of the disease. *Therapy*. 2019;(6):183–189. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.6.183-189>.
 33. Савлевич ЕЛ, Симбирцев АС, Чистякова ГН, Терехина КГ, Баткалевич НА. Состояние системного и местного иммунитета при острых назофарингитах на фоне ОРВИ. *Терапия*. 2021;(4):57–63. <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 34. Savlevich EL, Simbirtsev AS, Chistyakova GN, Terekhina KG, Batskalevich NA. The state of systemic and local immunity in acute nasopharyngitis with ARVI. *Therapy*. 2021;(4):57–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/therapy.2021.4.57-63>.
 35. Кириченко ИМ. Обзор эффективности применения препарата Мирамистин® при обострении хронического тонзиллита и острого фарингита. *Лечащий врач*. 2013;(6):92. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435741>.
 36. Kirichenko IM. Survey of efficiency of application of Miramistin® preparation in exacerbation of chronic tonsillitis and acute pharyngitis. *Lechaschi Vrach*. 2013;(6):92. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2013/06/15435741>.
 37. Ленева ИА, Грачева АВ, Корчевая ЕР, Смирнова ДИ, Файзулов ЕБ. Экспериментальное изучение влияния активного вещества препарата мирамистин® на инфекционную активность коронавируса SARS-CoV-2 in vitro. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2022;12(3):91–96. <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.91-6>.
 38. Leneva IA, Gracheva AV, Korchevaya EP, Smirnova DI, Faizuloev EB. Experimental study of the effect of the active substance of miramistin® on the infectious activity of the SARS-CoV-2 in vitro. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2022;12(3):91–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/epidem.2022.12.3.91-6>.
 39. Николаева ИВ, Герасимова ЕС, Павлова ТЮ. Эффективность мирамистина в коррекции нарушений микробиоценоза ротоглотки у часто болеющих детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016;19(1):9–14. Режим доступа: <https://miramistin.ru/upload/iblock/6c6/0tn3bwsjbtgm00w5yo51qn6j949nj290.pdf>.
 40. Nikolaeva IV, Gerasimova ES, Pavlova TYu. Efficacy of miramistin in the correction of the oropharynx microbiocenosis in sickly children. *Russian Pediatric Journal*. 2016;19(1):9–14. (In Russ.) Available at: <https://miramistin.ru/upload/iblock/6c6/0tn3bwsjbtgm00w5yo51qn6j949nj290.pdf>.
 41. Хан МА, Лян НА, Вахова ЕЛ, Микитченко НА. Применение препарата Мирамистин® при лечении детей с острым назофарингитом. *Лечащий врач*. 2014;(1):93. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/06/15435999>.
 42. Khan MA, Lyan NA, Vakhova YEL, Mikitchenko NA. Using of Miramistin® preparation in treatment of children with acute nasopharyngitis. *Lechaschi Vrach*. 2014;(1):93. Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/06/15435999>.
 43. Хан МА, Лян НА, Вахова ЕЛ, Микитченко ЛИ, Радецкая ЛИ. Ингаляции мирамистина при острых респираторных заболеваниях у детей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(3):35–39. <https://doi.org/10.17116/kurort2015335-39>.
 44. Khan MA, Lyan NA, Vakhova EL, Mikitchenko LI, Radetskaya LI. Inhalation of myramistin in the children presenting with acute respiratory diseases. *Voprosy Kurortologii, Fizioterapii, i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*. 2015;92(3):35–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2015335-39>.
 45. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Топоркова ЛА, Карпова ОЮ. Возможности топических этиотропных препаратов в лечении больных острым тонзиллофарингитом. *РМЖ*. 2018;26(10):97–102. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrym_tonzillofaringitom/.
 46. Svistushkin VM, Nikiforova GN, Toporkova LA, Karpova OYu. Possibilities of topical etiotropic drugs in the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2018;26(10):97–102. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Vozmoghnosti_topicheskikh_etiotropnykh_preparatov_v_lechenii_bolnykh_ostrym_tonzillofaringitom/.
 47. Карпищенко СА, Колесникова ОМ. Современное решение в лечении острого тонзиллофарингита. *РМЖ*. 2023;(1):46–50. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/.
 48. Karpischenko SA, Kolesnikova OM. Modern solution in the treatment of acute tonsillopharyngitis. *RMJ*. 2023;(1):46–50. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennoe_reshenie_v_lechenii_ostrogo_tonzillofaringita/.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – Л.И. Ильенко, Т.И. Гаращенко*Написание текста* – Н.Э. Пайганова*Сбор и обработка материала* – Н.Э. Пайганова, А.П. Ястремский*Обзор литературы* – Н.Э. Пайганова*Анализ материала* – Т.И. Гаращенко, Н.Э. Пайганова*Статистическая обработка* – А.П. Ястремский*Редактирование* – Т.И. Гаращенко, Н.Э. Пайганова*Утверждение окончательного варианта статьи* – Л.И. Ильенко**Contribution of authors:***Concept of the article* – Lidia I. Ilenko, Tatiana I. Garashchenko*Text development* – Natella E. Payganova*Collection and processing of material* – Natella E. Payganova, Andrey P. Yastremsky*Literature review* – Natella E. Payganova*Material analysis* – Tatiana I. Garashchenko, Natella E. Payganova*Statistical processing* – Andrey P. Yastremsky*Editing* – Tatiana I. Garashchenko, Natella E. Payganova*Approval of the final version of the article* – Lidia I. Ilenko**Согласие пациентов на публикацию:** пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patient signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Гаращенко Татьяна Ильинична**, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2; профессор кафедры оториноларингологии факультета дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 9040100@mail.ru**Ильенко Лидия Ивановна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии №2, директор Института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1**Ястремский Андрей Петрович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет; 625023, Россия, Тюмень, ул. Одесская, д. 54; yastrem-andrej97@yandex.ru**Пайганова Нателла Эрнестовна**, к.м.н., заведующая учебной лабораторией кафедры госпитальной педиатрии №2 Института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; payganova-natella@yandex.ru**Information about the authors:****Tatiana I. Garashchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 9040100@mail.ru**Lidia I. Ilenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics No. 2, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia**Andrey P. Yastremsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University; 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia; yastrem-andrej97@yandex.ru**Natella E. Payganova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Educational Laboratory, Department of Hospital Pediatrics No. 2, Institute of Motherhood and Childhood, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; payganova-natella@yandex.ru

Стартовая этиотропная терапия острых бактериальных инфекций респираторного тракта у детей с позиций современных клинических рекомендаций

А.Л. Заплатников^{1✉}, zaplatnikov@mail.ru, Е.П. Карпова¹, Д.А. Тулупов¹, А.В. Дмитриев^{1,2}, И.В. Леписева³, А.А. Дементьев¹, Ж.Л. Чабайдзе¹, М.В. Лешик¹, В.И. Свиницкая¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390013, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

³ Детская республиканская больница; Россия, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

Резюме

До настоящего времени внедрение клинических рекомендаций в ежедневную практику не достигло желаемого результата и сдерживается различными факторами, существенная доля которых имеет субъективный характер. При этом ведущей среди них является недооценка врачами практической пользы от их применения в клинической работе. С позиций современных клинических рекомендаций представлены показания к назначению антибиотиков при наиболее частых острых бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваниях респираторного тракта, таких как острый стрептококковый тонзиллит/фарингит, острый средний гнойный отит, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит. Рассмотрены принципы выбора антибиотиков первой линии, способы их применения и рекомендуемые режимы дозирования с учетом уровня убедительности рекомендации и уровня достоверности доказательств. Основными антибактериальными препаратами при лечении данных заболеваний являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, которые в соответствии с клиническими рекомендациями необходимо использовать в этих случаях перорально. Однако, учитывая, что указанные антибиотики представлены различными формами выпуска (диспергируемые таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; порошок для приготовления суспензии), целесообразно обратить внимание на ряд преимуществ препаратов, которые выпускаются в виде диспергируемых таблеток. Подчеркивается, что проведение рациональной стартовой антибиотикотерапии, благодаря внедрению клинических рекомендаций в повседневную клиническую практику, позволит не только существенно повысить эффективность лечения острых бактериальных инфекций респираторного тракта, но и будет способствовать решению одной из глобальных проблем современного здравоохранения – уменьшению темпов роста резистентности микробов к антибиотикам. Все это определило необходимость обратить особое внимание врачей-педиатров на обязательность выполнения клинических рекомендаций при решении вопросов о назначении антибиотиков при лечении педиатрических пациентов с острыми респираторными инфекциями, что и стало целью настоящей публикации.

Ключевые слова: амоксициллин, амоксициллин + клавулановая кислота, внебольничная пневмония, острый бактериальный синусит, острый средний гнойный отит, острый стрептококковый тонзиллит/фарингит, стартовая антибиотикотерапия

Для цитирования: Заплатников АЛ, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Дмитриев АВ, Леписева ИВ, Дементьев АА, Чабайдзе ЖЛ, Лешик МВ, Свиницкая ВИ. Стартовая этиотропная терапия острых бактериальных инфекций респираторного тракта у детей с позиций современных клинических рекомендаций. *Медицинский совет*. 2025;19(1):105–114. <https://doi.org/10.21518/ms2025-092>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Initial etiotropic therapy of acute bacterial respiratory tract infections in children in the context of current clinical guidelines

Andrey L. Zaplatnikov^{1✉}, zaplatnikov@mail.ru, Elena P. Karpova¹, Denis A. Tulupov¹, Andrey V. Dmitriev^{1,2}, Inga V. Lepiseva³, Aleksandr A. Dementyev¹, Zhuzhuna L. Chabaidze¹, Mariya V. Leshik¹, Viktoriya I. Svintsitskaya¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

³ Republican Children's Hospital; 58 Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185000, Russia

Abstract

The implementation of clinical guidelines in daily practice has not made the desired progress as yet and is restrained by various factors, a significant part of which are subjective. The leading factor among them is that the doctors underestimated the practical benefits of their use in clinical settings. Antibiotic indications for the most common acute bacterial infectious and inflammatory respiratory diseases, such as acute streptococcal tonsillitis/pharyngitis, acute purulent otitis media, community-acquired pneumonia, acute bacterial sinusitis, are presented in the context of current clinical guidelines. The article discusses the

principles of choice of first-line antibiotics, the mode of administration and recommended dosage regimens, taking into account the class of recommendations and the level of evidence. Amoxicillin and amoxicillin/clavulanate are the main antibacterial drugs for the treatment of these diseases, which in these cases should be used orally in accordance with clinical guidelines. However, taking into account the availability of these antibiotics in many dosage forms (dispersible tablets; film-coated tablets; powder for suspension), it is advisable to pay attention to a variety of advantages of drugs that are available as dispersible tablets. Again, we emphasise that due to the implementation of clinical guidelines into everyday clinical practice, the rational initial antibiotic therapy will not only significantly increase the effectiveness of treatment of acute bacterial respiratory infections, but will also contribute to solving one of the global challenges facing healthcare right now i.e. reduction of the rate of development of antibiotic-resistant strains. All these considerations require paediatricians to pay close attention to the mandatory implementation of clinical guidelines in addressing the issues of prescribing antibiotics when treating acute respiratory infections in pediatric patients, which has become the essence of this publication.

Keywords: amoxicillin, amoxicillin + clavulanic acid, community-acquired pneumonia, acute bacterial sinusitis, acute purulent otitis media, acute streptococcal tonsillitis / pharyngitis, initial antibiotic therapy

For citation: Zaplatnikov AL, Karpova EP, Tulupov DA, Dmitriev AV, Lepiseva IV, Dementyev AA, Chabaidze ZL, Leshik MV, Svintsitskaya VI. Initial etiotropic therapy of acute bacterial respiratory tract infections in children in the context of current clinical guidelines. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):105–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-092>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение в ежедневную практику клинических рекомендаций (КР), основанных на результатах доказательной медицины, является одним из инструментов повышения качества оказания медицинской помощи и ее экспертизы, а также обоснования экономических расчетов затрат на здравоохранение. При этом особо следует подчеркнуть, что КР, разработанные некоммерческими профессиональными организациями (медицинские союзы, ассоциации, альянсы и др.), прошедшие экспертизу и одобрение Минздрава России, рекомендуются для обязательного использования в практическом здравоохранении Российской Федерации¹. В то же время следует отметить, что до настоящего времени внедрение КР в ежедневную практику не достигло желаемого результата и сдерживается различными факторами, существенная доля которых имеет субъективный характер. При этом ведущими среди них являются недооценка врачами практической пользы от применения КР в клинической работе, а также нежелание врачей пересмотреть привычные, но ставшие устаревшими подходы к диагностике и лечению. Особую актуальность указанная проблема приобретает в тех случаях, когда речь идет о наиболее частых заболеваниях. Учитывая, что наиболее распространенной инфекционной патологией в человеческой популяции являются острые инфекции респираторного тракта (ОРИ), именно при этих заболеваниях и встречаются в большинстве случаев ситуации, когда терапия проводится без учета КР. При этом основной ошибкой, как правило, является неоправданно широкое применение

антибиотиков (АБ), что способствует продолжающемуся росту антибиотикорезистентности (АБР) бактерий [1–6]. Особую актуальность указанная проблема приобрела во время пандемии COVID-19, когда существенно возросло применение, зачастую ненадлежащее, различных антимикробных препаратов при лечении новой коронавирусной инфекции [7–11]. При этом установлено, что на современном этапе сохраняется негативная тенденция увеличения частоты выявления АБР у возбудителей, не только у госпитальных штаммов, но и являющихся основными этиологическими факторами внебольничных бактериальных инфекций органов дыхания (*Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* и др.) [12–17]. Недооценка актуальности этих вызовов и отсутствие адекватного на них реагирования может уже в ближайшей перспективе привести к существенному уменьшению арсенала эффективных и безопасных АБ для лечения внебольничных бактериальных ОРИ. Одним из направлений решения данной проблемы является неукоснительное следование КР, посвященным профилактике, диагностике и лечению таких ОРИ, как внебольничная пневмония, острый тонзиллит/фарингит, острый средний отит, острый синусит [18–21]. Строгое соблюдение основных положений указанных КР позволит существенно ограничить нерациональное применение АБ при ОРИ, т. к. в них четко прописаны показания для проведения АБ-терапии, принципы выбора препаратов первой линии и режим их дозирования при лечении данных заболеваний. Таким образом, внедрение КР в ежедневную клиническую практику позволит не только существенно повысить эффективность лечения бактериальных ОРИ, но и будет способствовать решению одной из проблем современного здравоохранения – уменьшению роста АБР². Все это определило необходимость обратить особое внимание врачей-педиатров на обязательность выполнения КР при решении вопросов

¹ Федеральный закон от 25.12.2018 №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций». Режим доступа: <https://base.garant.ru/72136974>; Постановление Правительства Российской Федерации от 17 ноября 2021 г. №1968 «Об утверждении Правил поэтапного перехода медицинских организаций к оказанию медицинской помощи на основе клинических рекомендаций, разработанных и утвержденных в соответствии с частями 3, 4, 6–9 и 11 статьи 37 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202111190015>; Письмо Минздрава России от 28.07.2022 №17-4/И/2-12321. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/news/o-srokakh-obyazatelnoy-neobkhodimosti-primeneniya-klinicheskikh-rekomendatsiy>.

² Глобальная стратегия ВОЗ по сдерживанию устойчивости к противомикробным препаратам. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a; Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25 сентября 2017 г. №2045-р. Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года.

о назначении АБ, стартовому их выбору и строгому соблюдению рекомендованного режима дозирования при лечении педиатрических пациентов с ОРВИ, что и стало целью настоящей публикации.

СТАРТОВАЯ АБ-ТЕРАПИЯ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Пневмония – острое инфекционное заболевание легочной паренхимы, диагностируемое по синдрому дыхательных расстройств и/или физикальным данным, а также инфильтративным изменениям на рентгенограмме [18]. При этом о внебольничной пневмонии (ВП) ведут речь в тех случаях, когда заболевание развивается вне стационара или в первые 48 ч с момента госпитализации. В соответствии с КР всем пациентам с ВП должна проводиться этиотропная терапия АБ, которая назначается с учетом наиболее вероятного возбудителя и его чувствительности в регионе (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1) [18].

Учитывая невозможность 100%-ной верификации этиологии пневмонии в условиях рутинной клинической практики, выделение ВП позволяет эмпирически исключить роль нозокомиальных возбудителей в этиологии данного заболевания. Именно это и определяет тактику выбора стартового АБ, т. к. наиболее вероятными этиологическими факторами ВП являются типичные (*Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Hemophilus influenzae* (*H. influenzae*), значительно реже – *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*)) и атипичные (*Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и др.) возбудители. При этом выбор стартового АБ зависит от клинкорентгенологических особенностей заболевания, а также от индивидуальных особенностей ребенка (возраст, сопутствующая патология) и эпидемиологических данных, комплексный анализ которых позволяет эмпирически предположить вероятную этиологию ВП.

Так, в тех случаях, когда заболевание развивается остро и сопровождается фебрильной лихорадкой, токсикозом, кашлем, типичными перкуторными (укорочение перкуторного звука над воспалительным фокусом), аускультативными (чаще – асимметричное ослабление или усиление дыхания с последующим появлением крепитирующих хрипов) и характерными рентгенологическими данными (очаговые, очагово-сливные или сегментарные изменения в виде гомогенных инфильтратов), предполагается, что ВП вызвана типичными возбудителями (*S. pneumoniae* и др.), которые высокочувствительны к аминопенициллинам. Поэтому в качестве стартового АБ при нетяжелых ВП, вызванных предположительно пневмококком, назначается амоксициллин или амоксициллин/клавуланат, если у ребенка нет аллергии на пенициллины. При этом если ребенок не имеет сопутствующих заболеваний и факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазопродуцирующими возбудителями (табл. 1), то АБ первого ряда является амоксициллин (рис. 1).

При нетяжелой ВП используют препараты для приема внутрь, отдавая преимущество диспергируемым таблеткам. При этом у детей, не достигших массы тела 40 кг и 12-летнего возраста, суточная доза АБ должна составлять 45–60 мг амоксициллина на 1 кг массы тела в сутки (мг/кг/сут), которую вводят per os в 2–3 приема с равными промежутками времени. Следует особо отметить, что для указанной категории детей суточная доза амоксициллина не должна превышать 2,0 г/сут. Для детей, имеющих массу тела более 40 кг или достигших возраста 12 лет и старше, амоксициллин назначается в суточной дозе 1,5–3,0 г/сут, разделив ее на 2–3 приема. В тех же случаях, когда имеются факторы риска, указанные в табл. 1, стартовым антибиотиком является амоксициллин/клавуланат, который при нетяжелых формах ВБ также рекомендуется использовать per os (рис. 1). Расчет суточной дозы препарата при этом проводится по амоксициллину, она составляет 45–60 мг/кг/сут для детей до 12-летнего возраста или с массой тела до 40 кг, а для детей старше 12 лет и с массой тела более 40 кг – 1,5–3,0 г/сут. Суточную дозу распределяют на 2–3 приема. При этом препараты амоксициллина/клавуланата для приема внутрь должны применяться во время еды [18].

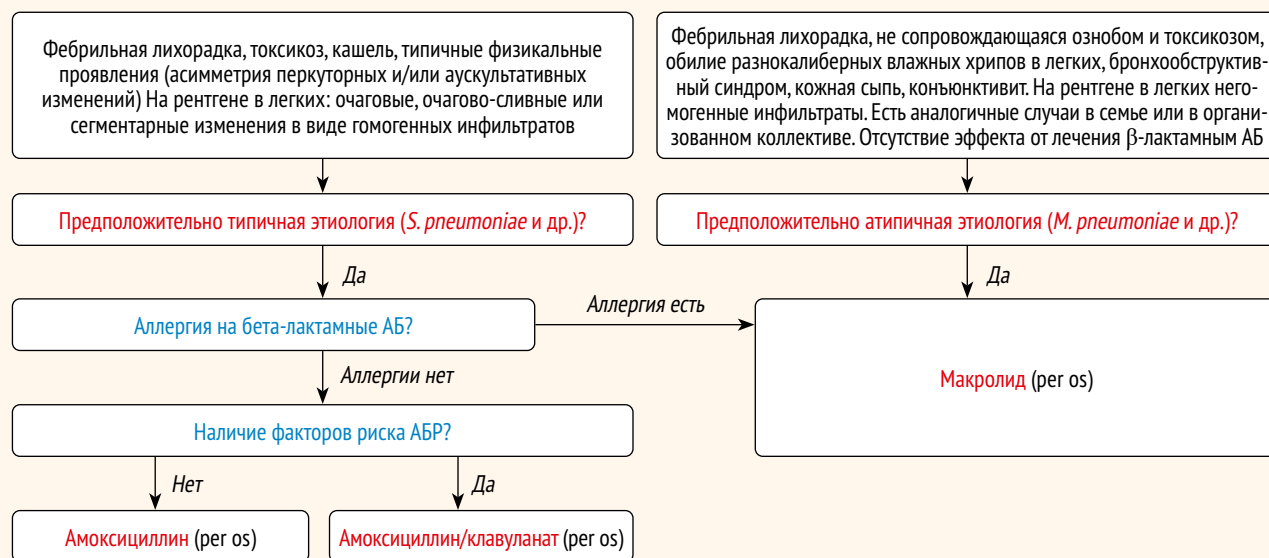
Если же ВП, предположительно вызванная типичными возбудителями, развивается у детей, проживающих в учреждениях круглосуточного пребывания (дома ребенка, детские дома, школы-интернаты), имеющих иммунодефицитные состояния, хронические заболевания органов дыхания, получающих глюкокортикостероиды или иммунодепрессанты, не вакцинированных против пневмококковой инфекции, а также при выделении у них пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, стартовая терапия проводится амоксициллином/клавуланатом в дозе 90 мг/кг/сут (по амоксициллину). При этом суточную дозу вводят в 2 приема по 45 мг/кг

● **Таблица 1.** Факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми и/или β-лактамазопродуцирующими возбудителями (адапт. из [18])

● **Table 1.** Risk factors associated with the acquisition of drug-resistant and/or β-lactamase-producing pathogens (adapted from [18])

Возбудители с потенциальной лекарственной устойчивостью и/или β-лактамазопродукцией	Факторы риска, указывающие на высокую вероятность инфицирования ребенка возбудителями с потенциальной лекарственной устойчивостью и/или β-лактамазопродукцией
• <i>Hemophilus influenzae</i> (<i>H. influenzae</i>) • <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>) • <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>)	• Применение в предшествующие 3 мес. до заболевания незащищенных бета-лактамов АБ (феноксиметилпенициллин, или бензилпенициллин, или ампициллин, или амоксициллин, или цефалоспорины 1-го поколения). • Посещение детского дошкольного учреждения или близкий контакт с детьми, посещающими детское дошкольное учреждение. • Госпитализация в предшествующие 3 мес. до заболевания. • Сахарный диабет. • Выделение у ребенка пенициллинорезистентных штаммов <i>H. influenzae</i>. • Недавние путешествия

● **Рисунок 1.** Эмпирический выбор стартовой АБ-терапии при нетяжелой внебольничной пневмонии у детей
● **Figure 1.** Empirical choice of initial AB therapy for non-severe community-acquired pneumonia in children



(по амоксициллину) с интервалом 12 ч [21]. Следует отметить, что в случаях нетяжелой ВП рекомендуется пероральный прием препарата, который используют во время еды. Особое внимание необходимо обратить на то, что при назначении амоксициллина/клавуланата в дозе 90 мг/кг/сут (по амоксициллину) должны использоваться только те препараты, в которых амоксициллин и клавулановая кислота находятся в соотношении 7:1. Если же игнорировать это требование и применять препараты амоксициллина/клавуланата, представленные соотношением 4:1, то назначение АБ в дозе 90 мг/кг/сут (по амоксициллину) приведет к увеличению суточной дозы клавулановой кислоты почти в 2 раза от рекомендуемой, что существенно повысит риск развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Современные макролидные антибиотики при ВП, вызванной типичными возбудителями, назначаются в качестве препаратов первой линии только в тех случаях, когда у ребенка имеется непереносимость бета-лактамов АБ. Если же у ребенка имеется аллергия и к макролидам, то может быть использован доксициклин (у детей старше 8 лет) [18].

В тех случаях, когда в дебюте ВП фебрильная лихорадка не сопровождается ознобом и токсикозом, в легких выслушивается большое количество разнокалиберных влажных хрипов и возможно наличие бронхообструктивного синдрома, а также нередко отмечаются и нереспираторные симптомы (кожная сыпь, тошнота, рвота, конъюнктивит и др.), на рентгене выявляются негетерогенные инфильтраты, а также имеются указания на аналогичные случаи заболевания в семье или в детском коллективе (особенно если отмечено отсутствие эффекта от применения у этих больных пенициллинов), с высокой вероятностью речь идет об атипичной этиологии ВБ [18]. В этих случаях в качестве стартового антибиотика должен быть назначен препарат из группы современных макролидов (рис. 1).

СТАРТОВАЯ АБ-ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ СТРЕПТОКОККОВОМ ТОНЗИЛЛИТЕ/ФАРИНГИТЕ

Острый тонзиллит/фарингит (острый тонзиллофарингит – ОТФ) – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки) [19]. В подавляющем большинстве случаев этиология ОТФ связана с респираторными вирусами (аденовирусы, риновирусы, респираторно-синцитиальные вирусы, вирусы парагриппа и др.), вирусами герпеса человека (вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус) и др. Однако, несмотря на это, именно при ОТФ наиболее часто выявляется неоправданное применение АБ. Это связано с тем, что практикующим врачам хорошо известно коварство не леченных антибиотиком ОТФ, вызванных бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА). Так, ОТФ, обусловленные БГСА, характеризуются высоким риском развития серьезных осложнений. Среди последних – перитонзиллярный и ретрофарингеальный абсцессы, гнойный шейный лимфаденит и сепсис, возникающие во время самого заболевания, а также ревматическая лихорадка, гломерулонефрит и васкулит, развивающиеся в постинфекционный период. Из-за шаблонного подхода в проведении дифференциальной диагностики между вирусным и стрептококковым ОТФ и невозможности достоверно определить этиологию ОТФ, зачастую имеет место перестраховка, что приводит к ненужному назначению АБ. В связи с этим считаем целесообразным кратко представить основные положения КР «Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит)» последнего пересмотра (2024 г.), в которых четко прописаны диагностические критерии ОТФ стрептококковой этиологии и тактика его лечения [19].

Учитывая, что клинические проявления ОТФ мало зависят от возбудителя, для уточнения этиологии у всех детей старше 3 лет с подозрением на БГСА-этиологию ОТФ

рекомендуется использовать экспресс-диагностические тесты (экспресс-тест на БГСА) (уровень убедительности рекомендации – А, уровень достоверности доказательств – 1) [19]. При этом положительный экспресс-тест на БГСА является критерием верификации стрептококковой этиологии ОТФ и не требует бактериологического обследования для подтверждения диагноза. В то же время при отрицательном результате экспресс-теста на БГСА у детей и подростков с предположительно стрептококковым ОТФ культуральное исследование должно быть обязательно проведено, и только при его негативном результате исключается БГСА-этиология заболевания (рис. 2).

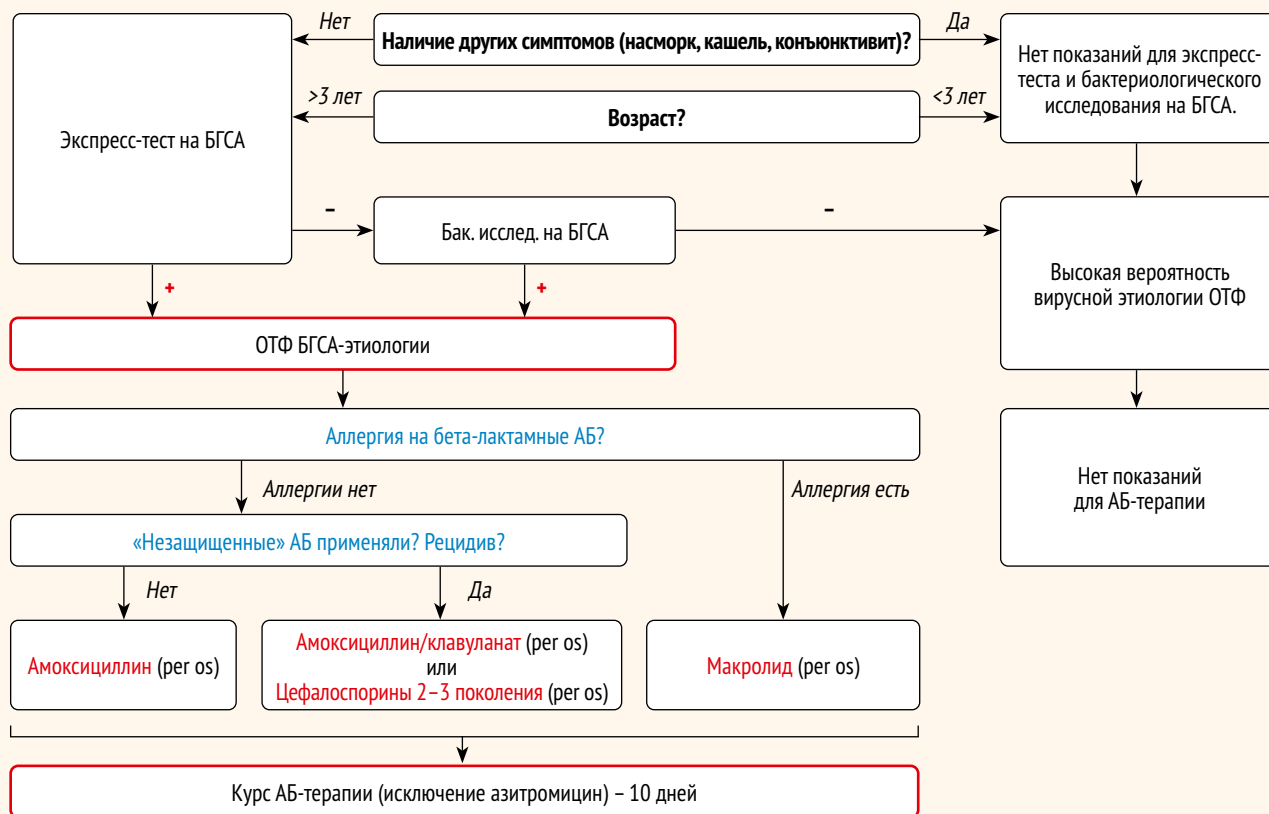
Обследование детей младше 3 лет с клиническими проявлениями ОТФ на БГСА может быть оправданным, если имел место тесный контакт ребенка с больным стрептококковой инфекцией (очаг БГСА-инфекции в семье или в организованном коллективе). Особо следует подчеркнуть, что в амбулаторных условиях при нетяжелом течении заболевания для уточнения диагноза нет необходимости рутинного проведения таких исследований, как клинический анализ крови, определение концентрации СРБ и АСЛО [19].

В тех случаях, когда подтверждается стрептококковая этиология ОТФ (положительный экспресс-тест или бактериологическое исследование на БГСА), незамедлительно должна назначаться АБ-терапия (рис. 2). При этом, учитывая высокую чувствительность БГСА к пенициллинам, при отсутствии аллергии на них, а также отсутствие указаний

на использование в предшествующие 3 мес. незащищенных бета-лактамов антибиотиков (феноксиметилпенициллин, бензилпенициллин, ампициллин, амоксициллин, цефалоспорины 1-го поколения), рекомендуется в качестве препарата выбора использовать амоксициллин в суточной дозе 50 мг/кг, но не более 1000 мг/сут. При рецидивирующем течении стрептококкового тонзиллита/фарингита необходимо использовать амоксициллин/клавуланат (уровень убедительности рекомендации – В, уровень достоверности доказательств – 2) [19]. При этом у детей в возрасте до 12 лет с массой тела до 40 кг рекомендованной суточной дозой амоксициллина/клавуланата является 40 мг/кг/сут (расчет по амоксициллину). Для детей старше 12 лет и при массе тела 40 кг и больше амоксициллин/клавуланат рекомендовано использовать в виде препаратов, активные ингредиенты которых (амоксициллин и клавулановая кислота) находятся в соотношении 7:1. При этом амоксициллин/клавуланат назначают по 875 мг/125 мг x 2 раза в сутки. Во всех случаях нетяжелого, неосложненного течения ОТФ БГСА-этиологии препараты амоксициллина и амоксициллина/клавуланата назначаются per os. Следует помнить о том, что препараты амоксициллина/клавуланата для уменьшения риска нежелательных реакций со стороны ЖКТ должны применяться строго во время еды. В тех случаях, когда у ребенка ранее имели место нетяжелые аллергические реакции на пенициллины, в качестве альтернативы могут быть использованы пероральные формы цефалоспоринов 2-го или

● **Рисунок 2.** Тактика врача-педиатра при остром тонзиллите/фарингите у ребенка

● **Figure 2.** Pediatrician's therapeutic approach to the management of acute tonsillitis/pharyngitis in a child



3-го поколения. Однако при этом необходимо особо подчеркнуть, что если аллергическая реакция у ребенка на любые (!) бета-лактамы АБ проявлялась в виде анафилаксии или имеются достоверные лабораторные признаки аллергии к АБ данного класса, то в качестве препаратов выбора должны быть использованы современные макролиды или линкозамиды. При этом, учитывая нарастание резистентности БГСА к азитромицину, предпочтение должно отдаваться 14- и 16-членным макролидным АБ. Особо следует обратить внимание на необходимость строгого соблюдения продолжительности применения АБ при лечении пациентов с ОТФ БГСА-этиологии. Так, независимо от выбранного стартового АБ (исключение – азитромицин), курс терапии при стрептококковом тонзиллите/фарингите должен составлять не менее 10 дней, что позволяет добиться максимальной эрадикации возбудителя [19].

СТАРТОВАЯ АБ-ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ СРЕДНЕМ ОТИТЕ

Острый средний отит (ОСО) – воспаление слизистой оболочки среднего уха, включающего барабанную полость, клетки сосцевидного отростка и слуховую трубу. Симптомами ОСО являются боль в ухе, повышение температуры тела и снижение слуха. В ряде случаев отмечается гноеетечение из уха. При этом заболевание может сопровождаться как одним-двумя, так и всеми представленными симптомами. Кроме этого, у детей раннего возраста могут отмечаться и такие неспецифические проявления, как возбуждение, раздражительность, снижение аппетита, рвота, диарея [20].

ОСО – полиэтиологическое заболевание, обусловленное различными вирусами и бактериями [20]. При этом основными бактериальными возбудителями ОСО являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, реже в качестве этиологических факторов выступают *Moraxella catarrhalis* (*M. catarrhalis*) и *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*). Учитывая высокую распространенность ОСО в детской популяции, установлено, что в течение первых 3 лет жизни все дети переносят как минимум один эпизод ОСО, при этом нередко имеет место безосновательное, шаблонное назначение АБ, и тогда становится понятным вклад данного заболевания в общую частоту применения АБ-препаратов [1, 20–24]. При этом в КР подчеркивается, что АБ при ОСО должны назначаться по строгим показаниям, для чего всем пациентам с подозрением на ОСО показан обязательный осмотр оториноларинголога. Однако, принимая во внимание, что на практике не всегда имеется возможность проконсультировать ребенка с ОСО у специалиста для решения вопроса о необходимости применения АБ, в КР представлены критерии, позволяющие правильно выстроить тактику ведения пациента при данном заболевании (табл. 2).

При этом показаниями для назначения АБ-терапии у детей с ОСО являются: возраст ребенка менее 2 лет при наличии убедительных признаков гнойного ОСО; гноеетечение из уха; некупируемая ушная боль при системном использовании антипиретиков-анальгетиков; сохраняющиеся в течение 72 ч лихорадка и интоксикация; наличие

сопутствующей патологии с высоким риском неблагоприятного течения заболевания (некомпенсированный сахарный диабет, иммунодефицитное состояние, муковисцидоз, синдром цилиарной дискинезии, синдром Дауна, врожденные аномалии развития твердого и мягкого неба), а также отсутствие возможности динамического наблюдения за пациентом с проведением отоскопии. Кроме этого, показанием для назначения АБ является рецидивирующий характер заболевания [20].

Учитывая особенности этиологии гнойного ОСО (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pyogenes*), стартовая АБ-терапия при нетяжелых, неосложненных формах заболевания проводится аминопенициллинами, если у пациента нет аллергии на бета-лактамы. При этом рекомендован пероральный прием, преимущественно препаратов в виде диспергируемых таблеток. В тех случаях, когда в предшествующий период ребенок не получал незащищенные бета-лактамы и не проживает в регионе, где регистрируется высокий уровень АБР у потенциальных возбудителей ОСО, препаратом выбора является амоксициллин в суточной дозе 45–60 мг/кг/сут для детей в возрасте до 12 лет и с массой тела до 40 кг и 1,5–3,0 г/сут – для детей старше 12 лет с массой тела более 40 кг. В тех же случаях, когда предполагается участие в этиологии заболевания АБР-штаммов, амоксициллин назначается в суточной дозе 80–90 мг/кг/сут, при этом амоксициллин/клавуланат в указанной дозе (80–90 мг/кг/сут по амоксициллину) может быть назначен только в тех ситуациях, когда используются препараты, содержащие амоксициллин и клавулановую кислоту в соотношении 7:1. Для детей старше 12 лет с массой тела более 40 кг в этих случаях

● **Таблица 2.** Критерии назначения системной АБ при остром среднем отите у детей (адапт. из [20])

● **Table 2.** Systemic AB prescription criteria for acute otitis media in children (adapted from [20])

Анализируемые показатели	Критерии назначения АБ-терапии
Возраст	Дети в возрасте до 2 лет
Особенности течения заболевания:	
• боль в ухе	не купируется на фоне системного применения анальгетиков-антипиретиков (ацетаминофен или ибупрофен)
• лихорадка	сохраняется в течение 72 ч от начала заболевания
• интоксикация	сохраняется в течение 72 ч от начала заболевания
• гноеетечение из уха	имеется
Особенности состояния здоровья ребенка	Наличие сопутствующей патологии: • некомпенсированный сахарный диабет; • иммунодефицитные состояния; • муковисцидоз; • синдром цилиарной дискинезии; • синдром Дауна; • врожденные аномалии развития твердого и мягкого неба
Организационные вопросы	Отсутствует возможность динамического наблюдения за пациентом с проведением в динамике обязательной отоскопии

рекомендуется использовать амоксициллин/клавуланат в дозе 875 мг/125 мг х 2 раза в сутки. При аллергии на пенициллины препаратами первой линии являются пероральные цефалоспорины 2-го или 3-го поколения. В тех же случаях, когда имеет место аллергия на любые бета-лактамы АБ, стартовая терапия должна проводиться макролидными антибиотиками [20].

СТАРТОВАЯ АБ-ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ СИНУСИТЕ

Острый синусит (ОС) – острое воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух [21]. Принимая во внимание, что синусит, как правило, сопровождается ринитом, на практике нередко используют термин «риносинусит», подчеркивая единый патогенез воспалительных изменений, развивающихся при этом. Следует отметить, что в педиатрической популяции ОС является самым частым осложнением острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). Так, у детей в возрасте старше 5 лет ОС развивается в 5–13% всех случаев ОРВИ. При этом клиническими симптомами ОС у детей являются внезапное появление комбинации двух или более признаков, среди которых заложенность носа, выделения из носа (в т. ч. постназальный синдром) и/или кашель, сохраняющиеся не более 12 нед. [21, 22].

Наиболее часто ОС имеет вирусную природу (до 90% всех случаев ОС). Бактериальная этиология имеет место не более чем в 2–10% случаев. При этом основными бактериальными возбудителями являются *S. pneumoniae* и *H. influenzae*, однако следует отметить, что в последние годы отмечено увеличение частоты атипичных возбудителей (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) в этиологической структуре ОС. Принимая во внимание преимущественно вирусную этиологию ОС, на практике должны использоваться достоверные критерии, позволяющие определить, что заболевание действительно обусловлено бактериальными возбудителями. Именно это и должно являться показанием для назначения АБ. В обновленных КР «Острый синусит» (2024 г.) к таким критериям относят: наличие 3 и более признаков (гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера; головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух; повышение температуры тела – 38,0 °C и выше; усиление выраженности симптомов заболевания после временного улучшения («вторая волна заболевания»); лейкоцитоз в клиническом анализе крови (количество лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$); наличие осложнений (орбитальные и/или внутричерепные); наличие сопутствующей патологии (иммунодефицит; генетические заболевания, обуславливающие несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта: муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии; некомпенсированный сахарный диабет 1-го типа) (табл. 3). Кроме этого, показанием для назначения системной АБ-терапии является рецидивирующее течение заболевания (4 и более эпизода ОС в течение 1 года) [21].

При нетяжелых, неосложненных формах ОС бактериальной этиологии стартовая АБ-терапия проводится

пероральными аминопенициллинами, если у ребенка нет аллергии на пенициллины (рис. 3).

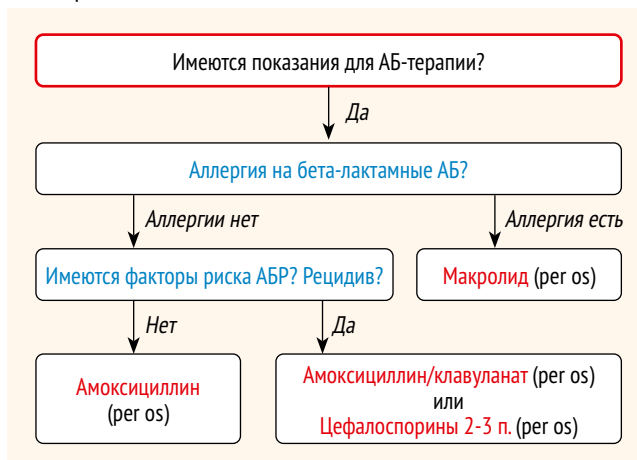
При этом, если у ребенка нет факторов риска по формированию АБР (табл. 1), препаратом первой линии является амоксициллин. Для детей в возрасте до 12 лет и с массой тела до 40 кг амоксициллин рекомендуется в суточной дозе 45–60 мг/кг/сут, а детям старше 12 лет с массой тела более 40 кг – в суточной дозе 1,5–3,0 г/сут. В тех же случаях, когда у ребенка имеются факторы риска устойчивости пневмококка к бета-лактамам, амоксициллин назначается в суточной дозе 80–90 мг/кг/сут. При назначении в качестве стартовой терапии амоксициллина/клавуланата в дозе 90 мг/кг/сут по амоксициллину

- **Таблица 3.** Критерии назначения системной АБ-терапии при остром синусите у детей [21]
- **Table 3.** Systemic AB prescription criteria for acute sinusitis in children [21]

Анализируемые показатели	Критерии назначения АБ-терапии
Клинико-лабораторные особенности	Наличие 3 и более признаков: • гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера; • головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух; • повышение температуры тела – 38,0 °C и выше; • усиление выраженности симптомов заболевания после временного улучшения («вторая волна заболевания»); • лейкоцитоз в клиническом анализе крови (кол-во лейкоцитов более $15 \times 10^9/\text{л}$)
Осложнения	Наличие орбитальных или внутричерепных осложнений
Особенности состояния здоровья ребенка	Наличие сопутствующей патологии: • иммунодефицитные состояния; • генетические заболевания, сопровождающиеся недостаточностью мукоцилиарного клиренса (муковисцидоз, синдромы цилиарной дискинезии); • некомпенсированный СД1

- **Рисунок 3.** Эмпирический выбор стартовой АБ-терапии при нетяжелых, неосложненных формах острого среднего отита и острого синусита у детей

- **Figure 3.** Empirical choice of initial AB therapy for mild, uncomplicated acute otitis media and acute sinusitis in children



должны использоваться препараты, в которых соотношение амоксициллина и клавулановой кислоты соответствует 7:1. Для детей старше 12 лет с массой тела более 40 кг амоксициллин/клавуланат назначают по 875 мг/125 мг х 2 раза в сутки. Аллергия на пенициллины является основанием для назначения пероральных цефалоспоринов 2-го или 3-го поколения в качестве стартовых АБ. При указании на наличие у ребенка аллергии на любую АБ из группы бета-лактамов антибиотиками первой линии являются современные макролиды [21].

Как видно из представленных выше данных, основные АБ первой линии при нетяжелых вариантах течения ВП, стрептококкового ОТФ, бактериальных ОСО и ОС являются амоксициллин и амоксициллин/клавуланат, которые в соответствии с КР рекомендуется использовать в этих случаях перорально. Однако, учитывая, что указанные АБ представлены различными формами выпуска (диспергируемые таблетки; таблетки, покрытые пленочной оболочкой; порошок для приготовления суспензии), целесообразно обратить внимание на ряд преимуществ препаратов, которые выпускаются в виде диспергируемых таблеток. При этом стоит отметить, что в соответствии с резолюцией, принятой по итогам совещания экспертов международных ассоциаций/федераций педиатров, фармацевтов, клинических фармакологов, фармацевтических производителей и национальных институтов здравоохранения, проведенного в 2010 г. под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)³, производителям лекарственных препаратов было рекомендовано внедрить выпуск для педиатрической практики препаратов амоксициллина в виде диспергируемых таблеток для перорального применения. Это было обусловлено тем, что концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в составе диспергируемых таблеток стабильны при хранении в отличие от суспензий. Это определяет возможность достижения терапевтического эффекта при использовании расчетной дозы, активность которой не уменьшается, т. к. растворение необходимой дозы осуществляется непосредственно перед применением в отличие от суспензии [25–29]. Кроме этого, по сравнению с таблетками, покрытыми пленочной оболочкой, и порошком для приготовления суспензии преимуществами диспергируемых таблеток являются также меньшие затраты при транспортировке и хранении, т. к. они менее громоздки⁴. Учитывая представленные преимущества указанной формы выпуска, ВОЗ (2015 г.)⁵ рекомендует использовать диспергируемые таблетки при назначении АБ при лечении бактериальных инфекций респираторного тракта у детей. В арсенале педиатров есть отечественные препараты амоксициллина и амоксициллина/клавуланата в виде диспергируемых таблеток: Амоксициллин ЭКСПРЕСС и Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС (ЗАО «ЛЕККО», ГК «Фармстандарт»)⁶. Применяя их строго по показаниям,

врач добивается ожидаемого терапевтического эффекта за счет сохранения активности расчетной дозы и высокого уровня всасывания антибиотика в кишечнике, что существенно уменьшает риск развития нежелательных реакций⁷. Кроме того, благодаря использованию антибактериальных препаратов в форме диспергируемых таблеток снижается вероятность развития антибиотикорезистентности [29].

Преимущество диспергируемой формы и клиническая эффективность препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС были продемонстрированы в рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном С. Карпищенко и соавт. В исследовании приняло участие 60 пациентов с ОТФ стрептококковой этиологии. Пациенты в 1-й группе (n = 30) получали препарат Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в форме диспергируемых таблеток по 875 + 125 мг 2 раза в сутки. Группа 2 (n = 30) получала амоксициллин + клавулановую кислоту в таблетках, покрытых пленочной оболочкой (Амоксиклав) по 875 + 125 мг 2 раза в сутки. Длительность курса лечения составила 10 дней. Всем пациентам проводили общеклинический и оториноларингологический осмотры, стрептатест, оценку симптомов ОТФ по шкале МакАйзека, выраженности боли в горле, трудности глотания, отека (опухания) горла, измерение температуры тела, оценку общего клинического впечатления проводимой терапии, приверженности лечению, анализ частоты нежелательных явлений до лечения, через 3 дня после начала терапии и после завершения курса (10-й день). Результаты исследования показали высокую терапевтическую эффективность Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС в лечении ОТФ стрептококковой этиологии, сопоставимую с препаратом Амоксиклав в таблетках, покрытых оболочкой: выздоровление наступило у 96,6% пациентов в 1-й группе и у 93,3% пациентов – во 2-й группе. При этом диспергируемые таблетки Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС продемонстрировали достоверно более высокий профиль безопасности по сравнению с простой таблетированной формой. Частота развития нежелательных реакций на 10-й день лечения в 1-й группе составила 10%, во 2-й – 33,3% (p = 0,03) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в повседневную клиническую практику ключевых положений по рациональной АБ-терапии (показания к применению, выбор препаратов первой линии и их режим дозирования), представленных в современных КР по ВП, ОТФ, ОСО и ОС, не только позволит существенно повысить эффективность лечения указанных острых инфекций респираторного тракта, но и будет способствовать решению одной из глобальных проблем современного здравоохранения – уменьшению темпов роста резистентности бактериальных возбудителей к антибиотикам.



Поступила / Received 30.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2025
Принята в печать / Accepted 15.02.2025

³ Priority essential medicines for child survival. Copenhagen, The United Nations Children's Fund/World Health Organization. 2010.

⁴ Ibid.

⁵ ВОЗ. Информационный бюллетень №331. Ноябрь 2015 г. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/ru>.

⁶ Амоксициллин ЭКСПРЕСС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. М., 2025. Режим доступа: <https://rlp.minzdrav.gov.ru>.

⁷ Амоксициллин + клавулановая кислота. ЭКСПРЕСС. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. М., 2025. Режим доступа: <https://rlp.minzdrav.gov.ru>.

Список литературы / References

- Яковлев СВ, Рафальский ВВ, Сидоренко СВ, Спичак ТВ (ред.). *Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: российские практические рекомендации*. М.: ПреПринт; 2014. 121 с. Режим доступа: https://www.nsmu.ru/student/faculty/departmen/clin_farm/clinicheskaya-ordinatura/final_strategy.pdf.
- Лобзин ЮВ, Скрипченко НВ, Волжанин ВМ. Состояние и достижения в диагностике, терапии, реабилитации и профилактике инфекционных заболеваний у детей. *Журнал инфектологии*. 2019;11(4. Прил. 1):5–28. Режим доступа: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/viewFile/946/737>.
- Lobzin YuV, Skripchenko NV, Volzhanin VM. State and advancements in the diagnosis, therapy, rehabilitation and prevention of infectious diseases in children. *Jurnal Infektologii*. 2019;11(4. Прил. 1):5–28. Available at: <https://journal.niidi.ru/jofin/article/viewFile/946/737>.
- Genne HA (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2018. 200 с.
- Köchling A, Löffler C, Reinsch S, Hornung A, Böhmer F, Altiner A, Chenot JF. Reduction of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Implement Sci*. 2018;13(1):47. <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0732-y>.
- Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ, Дубовец НФ. К вопросу о рациональной терапии острых респираторных инфекций у детей в условиях растущей антибиотикорезистентности. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(4):37–41. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-ratsionalnoy-terapii-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detej-v-usloviyah-rastushey-antibiotikorezistentnosti>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV, Maikova ID, Svintsitskaia VI, Dubovets NF. On the issue of rational treatment of acute respiratory infections in children under conditions of growing antibiotic resistance. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(4):37–41. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-o-ratsionalnoy-terapii-ostryh-respiratornyh-infektsiy-u-detej-v-usloviyah-rastushey-antibiotikorezistentnosti>.
- Гирина АА, Карпова ЕП, Тулупов ДА, Леписева ИВ, Заплатников АЛ. Острые бактериальные инфекции верхних отделов органов дыхания: принципы стартовой этиотропной терапии (согласованная позиция педиатров и оториноларингологов). *Лечащий врач*. 2022;(1):30–34. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.005>.
- Girina AA, Karpova EP, Tulupov DA, Lepiseva IV, Zaplatnikov AL. Acute bacterial infections of the upper respiratory tract: principles of starting etiotropic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2022;(1):30–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.005>.
- Rodríguez-Baño J, Rossolini GM, Schultsz C, Tacconelli E, Murthy S, Ohmagari N et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021;115(10):1122–1129. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tra048>.
- Кузнецов КО, Тукбаева ЛР, Казакова ВВ, Мирзоева КР, Богомолова ЕА, Салахутдинова АИ и др. Влияние COVID-19 на антибиотикорезистентность в педиатрической популяции. *Педиатрическая фармакология*. 2022;19(6):503–513. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465>.
- Kuznetsov KO, Tukbaeva LR, Kazakova VV, Mirzoeva KR, Bogomolova EA, Salakhutdinova AI et al. The Role of COVID-19 in Antibiotic Resistance in Pediatric Population. *Pediatric Pharmacology*. 2022;19(6):503–513. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i6.2465>.
- Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(3):302–309. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.12.006>.
- Майстренко МА, Якушева ЕН, Титов ДС. Анализ проблемы антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотерапия*. 2023;68(5-6):39–48. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.
- Maistrenko MA, Yakusheva EN, Titov DS. Analysis of The Antibiotic Resistance Problem. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2023;68(5-6):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-5-6-39-48>.
- Fallah F, Karimi A, Azimi L, Ghandchi G, Gholinejad Z, Abdollahi N et al. The impact of the COVID-19 pandemic on pediatric bloodstream infections and alteration in antimicrobial resistance phenotypes in Gram-positive bacteria, 2020-2022. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):671. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05146-7>.
- Козлов РС, Сивая ОВ, Кречикова ОИ, Иванчик НВ. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам за период 1999–2009 гг. (Результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(4):329–341. Режим доступа: <http://old.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2010.t12.n4.p329.pdf>.
- Kozlov RS, Sivaya OV, Kretchikova OI, Ivanchik NV. Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in Russia over the 1999–2009: Results of Multicenter Prospective Study ПЕГАС. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2010;12(4):329–341. (In Russ.) Available at: <http://old.antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2010.t12.n4.p329.pdf>.
- Куркова АА, Муравьев АА, Козлов РС. Современное состояние антибактериальной резистентности *Streptococcus pneumoniae* и специфической вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Пульмонология*. 2023;33(4):534–541. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3655>.
- Kurkova AA, Muraviov AA, Kozlov RS. The current status of antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* and specific vaccine prevention of pneumococcal infection. *Pulmonologiya*. 2023;33(4):534–541. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-3655>.
- Алачева ЗА, Алябьева НМ, Комагина ТМ, Тряпочкина АС, Ясаков ДС, Лазарева АВ, Фисенко АП. Серотиповой состав и антибиотикорезистентность *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2024;27(2):118–124. Режим доступа: <https://elibrary.ru/unat0e>.
- Alacheva ZA, Alyabyeva NM, Komyagina TM, Tryapochkina AS, Yasakov DS, Lazareva AV, Fisenko AP. Serotypes and antibiotic resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children. *Russian Pediatric Journal*. 2024;27(2):118–124. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/unat0e>.
- Fan F, Lv J, Yang Q, Jiang F. Clinical characteristics and serum inflammatory markers of community-acquired mycoplasma pneumonia in children. *Clin Respir J*. 2023;17(7):607–617. <https://doi.org/10.1111/crj.13620>.
- Pereyre S, Goret J, Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol*. 2016;7:974. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00974>.
- Эйдельштейн ИА. *Mycoplasma pneumoniae* – современные данные о строении, молекулярной биологии и эпидемиологии возбудителя. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2023;25(4):332–349. <https://doi.org/10.36488/cmac.2023.4.332-349>.
- Edelstein IA. *Mycoplasma pneumoniae* – modern data on the structure, molecular biology and epidemiology of the pathogen. *Klinicheskaja Mikrobiologija i Antimikrobnaja Khimioterapija*. 2023;25(4):332–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmac.2023.4.332-349>.
- Авдеев С, Дехнич А, Зайцев А, Козлов Р, Лещенко И, Рачина С и др. *Внебольничная пневмония у взрослых: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru>.
- Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3.
- Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Поляков ДП, Рязанцев СВ, Генне НА и др. *Отит средний острый: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/314_3.
- Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Абдулкеримов ХТ, Рязанцев СВ, Карпова ЕП и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/313_3.
- Богомилский МР, Самсыгина ГА, Минасян ВС. *Острый средний отит у новорожденных и грудных детей*. М.; 2007. 190 с.
- Ngo CC, Massa HM, Thornton RB, Cripps AW. Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2016;11(3):e0150949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150949>.
- Богомилский МР, Абдулкеримов ХТ, Артюшкин СА. *Болезни уха, горла и носа в детском возрасте: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 1040 с.
- Vega EM, Manzo RH, Sola N. Improving the stability of potassium clavulanate in admixture with amoxicillin. *Hospital Pharmacist*. 2008;5(5):183–185. Available at: https://www.researchgate.net/publication/237066891_Improving_the_stability_of_potassium_clavulanate_in_admixture_with_amoxicillin.
- Ушкалова Е. Значение лекарственных форм для рациональной антибиотикотерапии. Лекарственная форма солидотаб. *Врач*. 2007;(3):63–66. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kxxvvl>.
- Ushkalova E. Dosage forms significance for rational antimicrobial therapy. *Solutab dosage form*. *Vrach*. 2007;(3):63–66. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kxxvvl>.
- Таточенко ВК. Антибиотики в лекарственной форме Сolutаб. *Фарматека*. 2010;(14):46–50. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/r/archive/article/7923>.
- Tatochenko VK. Antibiotics In Solutab Pharmaceutical Formulation. *Farmateka*. 2010;(14):46–50. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/r/archive/article/7923>.
- Alburyhi MM, Sif AA, Noman MA. Stability study of six brands of amoxicillin trihydrate and clavulanic acid oral suspension present in Yemen markets. *J Chem Pharm Res*. 2013;5(5):293–296. Available at: <https://www.jocpr.com/articles/stability-study-of-six-brands-of-amoxicillin-trihydrate-and-clavulanic-acid-oral-suspension-present-in-yemen-markets.pdf>.
- Зырянов СК, Бабулатова ЕА. Использование новых лекарственных форм антибиотиков как путь повышения эффективности и безопасности антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2019;64(3-4):81–91. Режим доступа: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
- Zyryanov SK, Baibulatova EA. The Use of New Dosage Forms of Antibiotics as a Way to Improve the Effectiveness and Safety of Antibiotic Therapy. *Antibiotiki i Khimioterapiya*. 2019;64(3-4):81–91. (In Russ.) Available at: <https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/132>.
- Карпищенко СА, Рябова МА, Колесникова ОМ, Улунов МЮ. Антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллофарингита: результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования по применению препарата Амоксициллин + Клавулановая кислота ЭКСПРЕСС. *Терапевтический архив*. 2024;96(3):273–279. <https://doi.org/10.26444/20403660.2024.03.202653>.
- Karpishchenko SA, Ryabova MA, Kolesnikova OM, Ulupov MY. Antibacterial therapy for acute streptococcal tonsillopharyngitis: results of a randomized comparative clinical trial with amoxicillin + clavulanic acid EXPRESS. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(3):273–279. <https://doi.org/10.26444/20403660.2024.03.202653>.

Вклад авторов

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шевригина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edoctor@mail.ru

Тулупов Денис Андреевич, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шевригина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390013, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; профессор кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>; aakavd@yandex.ru

Леписева Инга Владимировна, главный врач, Детская республиканская больница; Россия, 185000, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Дементьев Александр Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-7640-1172>; neonatology-da@yandex.ru

Чабаидзе Жужуна Лазаревна, к.м.н., доцент кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2192-796X>; rain63@list.ru

Лешик Мария Владимировна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9331-1419>; five_fan@list.ru

Свиницкая Виктория Иосифовна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Information about the authors:

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Professor of Department of Paediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>; zaplatnikov@mail.ru

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Prof. B.V. Shevrigina, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; edoctor@mail.ru

Denis A. Tulupov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Prof. B.V. Shevrigina, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>; tulupov-rmapo@yandex.ru

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; Professor of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>; aakavd@yandex.ru

Inga V. Lepiseva, Chief Medical Officer, Republican Children's Hospital; 58 Parkovaya St., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185000, Russia <https://orcid.org/0000-0001-8989-6103>; drb@zdrav10.ru

Aleksandr A. Dementyev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7640-1172>; neonatology-da@yandex.ru

Zhuzhuna L. Chabaidze, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2192-796X>; rain63@list.ru

Mariya V. Leshik, Teaching Assistant of Department of Paediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9331-1419>; five_fan@list.ru

Viktoriya I. Svintsitskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Paediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9272-2339>; vishul@rambler.ru

Питание как способ коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у младенцев

И.Н. Захарова^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, И.В. Бережная¹, Н.Г. Сугян^{1,2}, Я.В. Оробинская^{1,3}, В.В. Пупыкина¹, В.Д. Чурилова^{1,2}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Химкинская клиническая больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11

³ Поликлиника «Мама и малыш», Химкинская клиническая больница; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – распространенная проблема в педиатрической практике. Симптомы данного нарушения у младенцев составляют от 25 до 55%. Это существенно влияет на качество жизни детей и их семей. Функциональные нарушения ЖКТ характеризуются выраженными клиническими проявлениями, несмотря на отсутствие органической патологии ЖКТ и нарушений обмена веществ. В статье представлены основные виды функциональных нарушений, такие как младенческие колики, функциональные запоры и младенческая регургитация, а также их распространенность, патофизиологические механизмы и клиническая картина. Особое внимание уделяется диетическим рекомендациям, которые могут способствовать улучшению состояния детей. Широко применяются детские смеси на основе коровьего молока, тогда как смеси на основе козьего молока являются относительно новой альтернативой. Однако следует отметить, что белок козьего молока обладает рядом преимуществ для здоровья по сравнению с белком коровьего молока, особенно в плане пищеварения, т. к. усваивается быстрее и эффективнее, чем белок коровьего молока. На примере клинического случая ребенка К. в возрасте 2 мес. с жалобами со стороны мамы на сильный плач после еды, нерегулярный стул, срыгивания, короткие и беспокойные эпизоды сна представлены рекомендации по ведению пациентов с функциональными нарушениями ЖКТ на современных молочных смесях при отсутствии грудного вскармливания. По результатам оценочной шкалы CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) определили, что детское питание на основе козьего молока может быть перспективной альтернативой детскому питанию на основе коровьего молока для этого младенца.

Ключевые слова: функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, Римские критерии IV, младенческая регургитация, младенческие колики, запор, искусственное вскармливание, казеин, микробиота, козье молоко

Для цитирования: Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ, Оробинская ЯВ, Пупыкина ВВ, Чурилова ВД. Питание как способ коррекции функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у младенцев. *Медицинский совет*. 2025;19(1):116–125. <https://doi.org/10.21518/ms2025-075>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutrition as a method for managing functional gastrointestinal disorders in infants

Irina N. Zakharova^{1✉}, zakharova-rmapo@yandex.ru, Irina V. Berezhnaya¹, Narine G. Sugian^{1,2}, Yana V. Orobinskaya^{1,3}, Viktoria V. Pupykina¹, Viktoriya D. Churilova^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Khimki Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia

³ Mother and Baby Outpatient Clinic, Khimki Clinical Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Functional gastrointestinal disorders (FGIDs) are a common problem in paediatric practice. Symptoms of this disorder in infants account for 25 to 55%. Presence of these symptoms in children has significant impact on their quality of life and also, affects the parents' quality of life. Functional GI disorders are characterized by pronounced clinical manifestations, despite the absence of organic GI pathology and metabolic disorders. The article presents the major types of functional disorders such as infantile colic, functional constipation and infantile regurgitation, as well as their prevalence, pathophysiological mechanisms and clinical presentation. Particular attention is paid to dietary recommendations that can help improve the health condition of children. Cow's milk-based infant formulas are popular, while goat's milk-based formulas are a newish alternative nutrition. It should, however, be noted that goat milk protein has a range of health benefits compared to cow's milk protein, especially in terms of digestion, as it is more efficiently digested than proteins from cow milk. Recommendations for the management of patients with functional GI disorders on modern milk formulas in the absence of breastfeeding are presented using the example of a clinical report of a 2-month-old baby (K.) with his mother's complaints about loud crying after eating, irregular bowel movements, regurgitation, short and restless sleep episodes. The CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) scale showed that goat's milk-based infant formula may be a promising alternative to cow's milk-based infant formula for this baby.

Keywords: functional gastrointestinal disorders, Rome IV criteria, infantile regurgitation, infantile colic, constipation, formula feeding, casein, microbiota, goat's milk

For citation: Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugian NG, Orobinskaya YaV, Pupykina VV, Churilova VD. Nutrition as a method for managing functional gastrointestinal disorders in infants. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):116–125. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-075>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Знания о болезнях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей имеют многовековую историю. Еще в IV в. до н. э. великий Гиппократ в своем труде «О природе ребенка» подробно описывал особенности физиологии детского организма и заболевания органов пищеварения. Медицинские тексты, найденные в разных странах древнего мира – от Египта до Китая, от Иудеи до Ассирии – содержат сведения о лечении детей, их питании и уходе за ними. Эти знания были запечатлены в различных источниках: папирусах египтян, глиняных табличках шумерской цивилизации, манускриптах Древней Индии и Вавилона. Особое внимание детскому здоровью уделяли также древнегреческие врачи, оставившие множество записей о симптомах и лечении детских болезней [1].

В Древнем Риме учение о детях получило дальнейшее развитие. В частности, в работах Сорана Эфесского содержится несколько глав, посвященных заболеваниям детей. В трудах К. Галена (129–199), врача из Багдада Разива (I–II вв. нашей эры) и в «Каноне врачебной науки» Ибн Сины рассматриваются вопросы физиологии, гигиены, питания и болезней детей. На протяжении следующих пятнадцати столетий лечение детей основывалось на принципах, изложенных Сораном и Галеном. Зачастую детей лечили так же, как и взрослых, или вовсе не оказывали им медицинскую помощь [1].

Одним из характерных признаков заболевания органов пищеварения в древности была диарея. В эпоху Гипократа преобладало мнение о тесной связи развития диареи у младенцев с метеорологическими условиями, периодами отлучения от грудного вскармливания и прорезыванием зубов. Так, летние случаи жидкого стула часто интерпретировались как «летняя диарея», вызываемая летней жарой, а зимние – как «зимняя диарея». Гиппократ одним из первых детально описал клиническую картину кала с примесью крови и слизи, предположительно наблюдаемого при дизентерии, связав вспышки заболевания с некачественной питьевой водой [2].

Вплоть до XVI в. активно велись исследования причин диареи, при этом существовало убеждение о прямой зависимости диареи от резких изменений в рационе питания. В XVII в. «летняя диарея» стала рассматриваться как следствие заражения пищи мухами, а «зимняя диарея» – как результат сочетания холода, повышенной влажности и недостатка подходящей пищи и одежды [2].

Запоры также упоминаются в древних медицинских трактатах. Как правило, их связывали с нерациональным питанием и недостаточной физической активностью. Гален особое внимание уделял физиологическим аспектам

данного расстройства. Он утверждал, что «запоры у детей могут быть вызваны неправильным рационом, следовательно, их можно предотвратить, контролируя ежедневное питание». Гален также описал лекарственное средство для лечения запоров. В его состав входили шафран, сумбул, мирра, белый и длинный перец, гальбан, бальзамное масло, китайская и цейлонская корица, кора корня мандрагоры, выжатый сок мандрагоры, семена дикой моркови и сагапен. Растительные компоненты измельчались в смеси с бальзамным маслом и соком мандрагоры, после чего добавлялся мед [3].

Разумное потребление пищи и ее целебные свойства также описывали еще с древних времен. Античные врачи были убеждены, что сбалансированный рацион является ключом к крепкому здоровью, жизненной энергии и хорошему самочувствию, и посвящали этой теме целые научные труды. Так, известный английский педиатр Уильям Кадоган (1711–1794) подчеркивал, что «правильное питание не менее важно, чем одежда ребенка... Необходимо следить за тем, чтобы ему предоставлялась исключительно полезная пища в количествах, необходимых для поддержания и роста организма...». Правильное питание ребенка играет важнейшую роль в развитии детского организма, воздействуя сразу на несколько систем. Во-первых, оно стимулирует различные органы чувств – от зрительных до вкусовых рецепторов. Во-вторых, пища существенно влияет на работу внутренних систем, включая иммунную защиту, гормональный фон и пищеварительный тракт. Еда служит источником необходимых организму веществ – от базовых нутриентов, таких как белки и углеводы, до важнейших витаминов и минералов, обеспечивающих полноценное развитие ребенка [4].

На сегодняшний день исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 мес. жизни является оптимальным способом питания для младенцев. Несмотря на рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более половины младенцев во всем мире с рождения находятся на смешанном или искусственном вскармливании [5]. Детские смеси на основе коровьего молока широко применяются, тогда как смеси на основе козьего молока являются относительно новой альтернативой. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) признало козье молоко наиболее безопасным и подходящим источником белка для здорового роста и развития младенцев [6, 7]. Белок козьего молока обладает рядом преимуществ для здоровья по сравнению с белком коровьего молока, особенно в плане пищеварения, т. к. усваивается быстрее и эффективнее, чем белок коровьего молока [8, 9].

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У МЛАДЕНЦЕВ

В первый год жизни у младенцев часто возникают проблемы с ЖКТ, такие как запоры, диарея, срыгивание, газообразование и колики. Распространенность этих симптомов составляет от 25 до 55% [10–12].

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) представляют собой группу состояний, характеризующихся нарушением функции органов пищеварения в связи с изменением их регуляции [13]. Клинические проявления ФГИР включают разнообразное сочетание желудочно-кишечных симптомов, возникающих при отсутствии структурных или биохимических нарушений [13]. Данное определение функциональных нарушений (ФН), сформулированное D.A. Drossman, – дискуссионный вопрос современной медицины. Принципиально важным является понимание взаимозависимости структуры и функции, а также роли этих компонентов в формировании патологического состояния [14]. Выдающийся отечественный врач, академик В.Х. Василенко в середине XX в. высказывал однозначную позицию, которая заключалась в необоснованности разобщения структурных и функциональных нарушений. В.Х. Василенко заявлял: «Функция без структуры немыслима, структура без функции бессмысленна». Действительно, многочисленные исследования с применением современных методов диагностики подтверждают справедливость данного высказывания [15]. Таким образом, термин «функциональные нарушения» приобретает условный характер. Согласно Римским критериям IV, есть основания для использования понятия «расстройства церебро-интестинального взаимодействия» [16]. Однако данный термин также не раскрывает полноценно специфику этой группы нарушений.

Особую актуальность представляет изучение патогенетических механизмов, которые лежат в основе ФН ЖКТ. Рядом исследователей выдвигается гипотеза о ведущей роли взаимодействия компонентов двунаправленной оси «кишечник – мозг», функционирование которой осуществляется посредством нейротрансмиттеров, гормонов и иммунных медиаторов [17]. В мультидисциплинарном национальном консенсусе, посвященном синдрому повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП), признается значимый вклад нарушений моторики и гиперсенситивности в патогенез ФН ЖКТ. Раскрывая сущность проницаемости кишечного эпителиального барьера, авторы подчеркивают универсальность данного механизма. Также приводятся доказательства того, что следствием СПЭП является низкоуровневое воспаление кишечной стенки с увеличением количества тучных клеток и эозинофилов [18]. Значимая роль в патогенезе ФН ЖКТ отводится дисбиозу, поскольку для обеспечения барьерной функции кишечника критически важным является состояние кишечной микробиоты. К факторам, играющим роль в развитии ФГИР, также относят диетические особенности, генетическую предрасположенность, инфекции, стресс [19]. Таким образом, не вызывает сомнений

полиэтиологичность и гетерогенность механизмов, лежащих в основе ФН ЖКТ.

Показатели распространенности данных нарушений имеют широкую вариативность. Данный факт обусловлен отсутствием маркеров, способствующих объективизации при установлении диагноза, поскольку нозологические формы имеют клинико-анамнестические дефиниции. Широкое применение Римских критериев IV (2016) позволяет преодолеть неоднородность диагностических критериев. В *табл. 1* представлено соотношение европейских кодов ФН ЖКТ и Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [16].

Согласно данным систематического обзора, посвященного эпидемиологии ФН ЖКТ, совокупная распространенность данной патологии среди детей в возрасте до 4 лет составляет 22,2% [20]. При этом у детей до 1 года наиболее часто диагностируется младенческая регургитация, в более старшем возрасте (13–48 мес.) преобладающей нозологией является функциональный запор [12]. Схематическое изображение возраста манифестации ФН ЖКТ представлено на *рис. 1*. Согласно клиническим исследованиям, 55% младенцев демонстрируют по крайней мере один симптом ФГИР от рождения до 6 мес. [21]. Как правило, ФН ЖКТ имеют благоприятное течение и регрессируют по мере взросления ребенка. Однако в исследованиях показано, что явления ФГИР ухудшают качество жизни младенца и родителей и имеют отсроченное влияние на последующую жизнь.

Младенческая регургитация (синдром младенческих срыгиваний) является наиболее распространенным ФГИР, возникающим в течение первого года жизни, и представляет собой пассивный ретроградный пассаж (заброс) содержимого желудка в глотку, ротовую полость [12, 23]. Данное состояние диагностируется

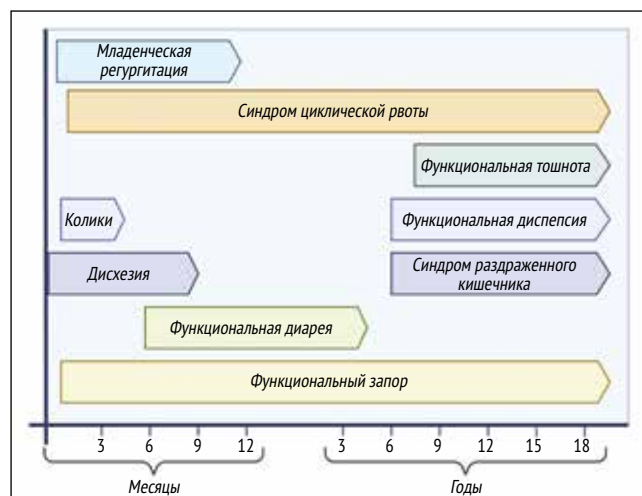
● **Таблица 1.** Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта: дети от 0 до 4 лет. Соответствие европейских кодов функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта и Международной классификации болезней 10-го пересмотра

● **Table 1.** Functional gastrointestinal disorders: children aged 0–4 years old. Matching European codes for functional gastrointestinal disorders against the International Classification of Diseases, 10th revision

Римские критерии IV		МКБ-10	
G1	Срыгивание	P92.1	Срыгивания и руминация новорожденного
G2	Синдром руминации		
G3	Синдром циклической рвоты	R11	Циклическая (функциональная) рвота
G4	Колики	R10.4 P92.0	Кишечная колика Метеоризм
G5	Функциональная диарея	K59.1	Функциональная диарея
G6	Болезненность и затруднения дефекации (дисхезия)	K59.4	Спазм анального сфинктера
G7	Функциональный запор	K59.0	Запор

● **Рисунок 1.** Возраст проявления функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта у детей

● **Figure 1.** Age of onset of functional gastrointestinal disorders in children



Условно графы соответствуют определенной нозологии [22]. Адаптировано и создано с помощью BioRender.

у 67% младенцев, частота встречаемости достигает пика в возрасте 4 мес. [21]. Также установлено, что младенческие срыгивания самостоятельно регрессируют при достижении ребенком 10–12 мес., в этой возрастной группе лишь у 5% детей сохраняются симптомы. Существуют анатомо-физиологические особенности верхних отделов пищеварительного тракта, предрасполагающие к синдрому младенческих срыгиваний.

Для объективной диагностики регургитации у младенца в возрасте от 3 нед. до 12 мес. необходимо наличие двух следующих диагностических критериев [16]:

1) срыгивание 2 или более раз в день в течение 3 или более недель;

2) отсутствие рвоты, кровавой рвоты, аспирации, апноэ, задержки развития, трудностей с кормлением или глотанием или ненормальной позы.

В отличие от срыгивания рвота представляет собой сложный нервно-рефлекторный акт, сопровождающийся множеством физиологических реакций и участием вспомогательной мускулатуры. О физиологическом характере срыгиваний у младенцев можно судить, если регургитация происходит неизменным молоком без патологических примесей, появляется не позже 1 ч после кормления ребенка и усиливается в горизонтальном положении и при беспокойстве, не приводит к нарушению физического развития, а также отсутствуют вегетативные реакции, такие как гиперсаливация, бледность кожи [24]. Для объективной оценки симптомов срыгивания у младенцев используется шкала интенсивности срыгивания Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), которая учитывает частоту и объем срыгивания.

В ряде случаев требуется исключение патологического гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), который ассоциирован с повреждением слизистой оболочки пищевода, ведет к развитию рефлюкс-эзофагита и связанных с ним осложнений. О патологическом ГЭР

свидетельствует наличие «симптомов тревоги», включающих снижение массы тела, неукротимую рвоту фонтаном, рвоту с патологическими примесями, а также респираторные и неврологические нарушения. Выявление данных симптомов является показанием для тщательного обследования ребенка.

Младенческие колики характеризуются повторяющимися эпизодами безутешного плача, беспокойства или раздражительности, возникающими и завершающимися без очевидных причин. Не существует единой точки зрения на патогенез младенческих колик, однако не вызывает сомнений многофакторность причин данного состояния. Патологическую роль в развитии колик у младенцев могут играть сложные взаимодействия между поведенческими факторами (психологическими и социальными), факторами питания (гиперчувствительность или пищевая аллергия), незрелостью ЖКТ, дисбалансом кишечной микрофлоры, а также нарушения взаимодействия в функциональной оси «кишечник – мозг» [25].

Широкая вариабельность показателей распространенности младенческих колик объясняется применением разных диагностических критериев и отсутствием единой терминологии. По данным описательного обзора, распространенность колик среди младенцев в возрасте 0–5 мес., оцененная с использованием Римских критериев IV, составила 14,9% [26]. В возрастной группе 0–12 мес. показатель частоты младенческих колик варьировал от 1,9 до 19,2%. Необходимо учитывать, что диагностика младенческих колик связана с родительским восприятием интенсивности и продолжительности эпизодов плача, а также социальными факторами. Необъяснимая природа плача является причиной родительского стресса [27]. Как правило, клинические симптомы младенческих колик максимально выражены в 4–6 нед., затем их интенсивность уменьшается к 3–4 мес. жизни [28].

Согласно Римским критериям IV, для диагностики младенческих колик необходимо соответствие всем трем критериям [16]:

1) возраст ребенка < 5 мес., когда симптомы начинаются и прекращаются;

2) повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которых сообщают лица, осуществляющие уход, которые происходят без очевидной причины и не могут быть предотвращены или устранены лицами, осуществляющими уход;

3) отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни.

Исследователи занимаются изучением долгосрочных последствий младенческих колик. В ряде исследований была продемонстрирована связь колик с развитием ФН ЖКТ в более старшем возрасте, также исследуется роль колик в формировании аллергических заболеваний и мигрени [25]. Таким образом, важно вовремя диагностировать данное состояние и осуществлять комплексный подход к терапии.

Функциональный запор определяется как нарушение функции кишечника, проявляющееся увеличением интервалов между дефекациями или систематическим

недостаточным опорожнением кишечника. По данным Американской ассоциации педиатров, 95% запоров у детей имеют функциональный характер [29]. Патфизиологические механизмы развития функционального запора многогранны и представляют собой сложное взаимодействие ряда факторов, таких как дисбиоз кишечника, снижение моторики толстой кишки, аноректальные дисфункции, поведение задержки стула, психологические проблемы, генетическая предрасположенность, диета и снижение физической активности [30].

Согласно описательному обзору, совокупная распространенность в возрастной группе 0–12 мес. составляет 1,5–17% [26]. До 84% детей с запорами страдают от недержания кала, и более трети детей имеют поведенческие проблемы из-за данной патологии. Также отмечается, что в 25% случаев симптомы сохраняются во взрослом возрасте [31].

Диагностика функционального запора у детей в возрасте до 4 лет проводится в соответствии с Римскими критериями IV при наличии не менее 2 из следующих критериев в течение месяца [16]:

- 1) 2 или менее дефекаций в неделю;
- 2) 1 или более эпизодов недержания кала в неделю после приобретения гигиенических навыков;
- 3) наличие эпизодов задержки дефекации;
- 4) болезненные дефекации или твердые каловые массы 1-го или 2-го типа по Бристольской шкале стула;
- 5) образование каловых камней, которые могут затруднять дефекацию.

Для исключения органических причин запора требуется тщательный сбор анамнеза и проведение физикального обследования, направленные на выявление признаков болезни Гиршпрунга, аноректальных пороков развития, нервно-мышечных заболеваний и метаболических расстройств при эндокринных заболеваниях [32].

Клинические симптомы функционального запора многообразны. В большинстве случаев развитию функционального запора предшествует эпизод острой задержки стула, развивающийся в силу разных причин. В данных обстоятельствах акт дефекации у ребенка ассоциируется с неприятными ощущениями и болью, следствием чего является целенаправленное подсознательное удержание кала. При очередном позыве к дефекации дети либо предпринимают большие усилия для избавления от каловых масс, либо занимают «удерживающую позу», сокращая мышцы тазового дна, ягодичные мышцы. Такое поведение способствует задержке стула в прямой кишке, следствием чего является затруднение эвакуации, поскольку стул становится более комковатым и твердым. Таким образом, замыкается «порочный круг» нарушения дефекации [33]. Скопившиеся каловые массы растягивают стенку прямой кишки, способствуя формированию функционального мегаректума. Данное состояние сопровождается дисфункцией нервно-мышечной регуляции, что предвещает формирование диссинергической дефекации.

Патфизиологические механизмы развития запора многофакторны, что определяет необходимость проведения комплексной этиопатогенетической терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Визит 1

Ребенок К., мальчик, 2 мес., на приеме с мамой.

Жалобы: сильный плач после еды, нерегулярный стул, срыгивания, короткие и беспокойные эпизоды сна. **Анамнез жизни:** беременность третья, первые две завершились родами. Протекала на фоне токсикоза в 1-м триместре, далее без особенностей. Роды самостоятельные, на сроке 39 нед. Масса тела 3 550 г, длина 52 см. Шкала Апгар 8/9 б. К груди приложен в родильном зале. Выписан домой своевременно. Контакт с инфекционными больными не было. Вакцинирован в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. Аллергоанамнез не отягощен.

Анамнез заболевания: со слов мамы, на грудном вскармливании около 1,5 мес., далее из-за гипогалактии вынуждены были перевести на адаптированную молочную смесь. В аптеке посоветовали питание на основе коровьего белка. Через 2 ч после кормления ребенок стал беспокойным, постоянно находился в вынужденном положении (с прижатыми к животу ножками). Через неделю стали отмечать срыгивания 4–5 раз в день объемом около 5 мл. Стул нерегулярный, через день, мягкий, горчичного цвета. Самостоятельно ставят газоотводную трубочку, дают препараты «против колик», состояние с легкой положительной динамикой. За последнюю неделю приступы плача стали более продолжительными. Ребенок спит короткими снами по 20–30 мин, просыпается с плачем.

Объективный осмотр: температура тела 36,6 °С, масса тела 5 220 г, длина 54,5 см. На осмотр реагирует положительно. Аппетит сохранен. Кожные покровы розовые, сыпи нет, влажность удовлетворительная. Слизистая полости рта чистая, язык чистый. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 38/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений – 120/мин. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Стула на момент осмотра нет.

Учитывая жалобы, данные анамнеза, объективно-го осмотра и беря во внимание, отсутствие факторов риска интенсивных колик (низкий вес при рождении, первенец, атопия в анамнезе у матери, высокие симптомы послеродовой депрессии у матери, постоянная пренатальная тошнота), было предположено, что проблемы с ЖКТ могут быть связаны с употреблением коровьего молока. Воспользовавшись оценочной шкалой CoMiSS (Cow's Milk-related Symptom Score) и опираясь на данные, что детское питание на основе козьего молока может быть перспективной альтернативой детскому питанию на основе коровьего молока для младенцев, страдающих от симптомов со стороны ЖКТ, при полученных результатах CoMiSS < 6 был рекомендован перевод на смесь на основе козьего молока Kabrita® (табл. 2) [34]. Был получен результат, равный 5 баллам, что указывает на симптомы, которые могут быть связаны с употреблением коровьего молока, но не являются аллергией на коровье молоко.

Контрольный осмотр был назначен через 2 нед.

Визит 2

Ребенок К., мальчик, 2 мес., на приеме с мамой. Жалоб нет. *Анамнез заболевания:* улучшения отмечают с первого дня применения смеси на основе козьего молока. Срыгивания сократились до 1–2 раз в день. Увеличилась продолжительность сна. После первой недели приема стул стал ежедневным.

ОСОБЕННОСТИ СМЕСИ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА

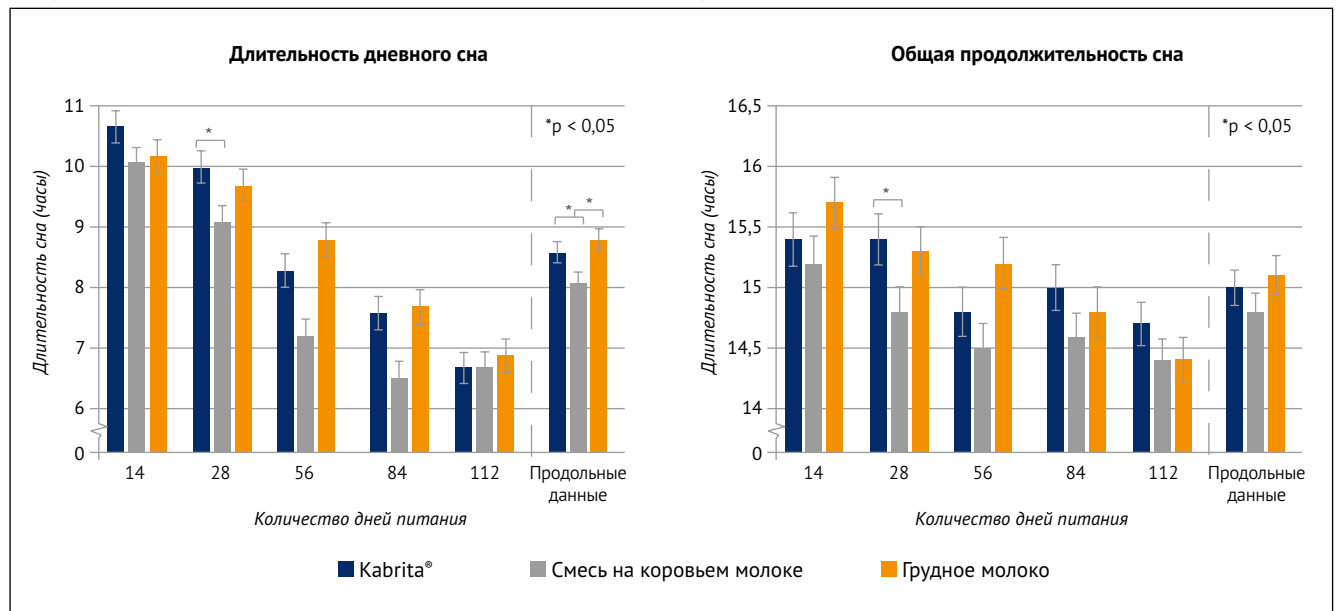
Проблемы с ЖКТ у детей до года могут вызывать стресс у родителей, беспокойство и недостаток сна, особенно если ребенок находится на искусственном вскармливании. Хотя большинство младенцев естественным образом перерастают эти симптомы по мере взросления, детская смесь, которая уменьшает дискомфорт, может быть полезна, когда интенсивность ФН достигает своего пика [35]. Хотя общий состав белков, жиров и углеводов в коровьем и козьем молоке схож, между ними есть различия, которые могут влиять на их усвояемость и питательную ценность [36]. Белок козьего молока имеет различные показатели пользы для здоровья с точки зрения переваривания. На сегодняшний день в экспериментах *in vitro* показано, что он усваивается быстрее и эффективнее [37]. Продукты с высоким содержанием казеина, как правило, вызывают секрецию желудочной кислоты, что приводит к коагуляции казеина и замедляет опорожнение желудка [9]. В дополнение к этому одной из отличительных особенностей козьего молока является отсутствие β -казеина А1, который присутствует в коровьем молоке. Исследования показывают, что этот белок может вызывать воспалительные процессы и дискомфорт в ЖКТ у некоторых детей. Козье молоко содержит преимущественно β -казеин А2, который более безопасен и лучше переносится [38]. Кроме того, благодаря β -казеину А2 козье молоко может способствовать снижению аллергенного потенциала [39, 40, 41]. На сегодняшний день D. Infante et al. доказали, что введение смеси на основе козьего молока быстро снижает

● **Таблица 2.** CoMiSS: оценка симптомов, возникающих при употреблении коровьего молока

● **Table 2.** CoMiSS: Cow's Milk-related Symptom Score

Симптом	Оценка	Периодичность	Факти- ческая оценка
Плач	0	≤1 ч/день	2
	1	1–1,5 ч/день	
	2	1,5–2 ч/день	
	3	2–3 ч/день	
	4	3–4 ч/день	
	5	4–5 ч/день	
	6	≥5 ч/день	
Срыгивание	0	0–2 эпизода/день	1
	1	≥3 – ≤5 небольшого объема	
	2	>5 эпизодов в объеме > 1 кофейной ложки	
	3	>5 эпизодов в объеме ± половины употребленной порции < половины кормлений	
	4	Постоянное срыгивание в небольшом объеме в течение > 30 мин после каждого кормления	
	5	Срыгивание от половины до всего объема порции питания во время по меньшей мере половины кормлений	
	6	Срыгивание всей порции питания после каждого кормления	
Стул (Бристольская шкала)	4	1-й и 2-й тип (твердый стул)	2
	0	3-й и 4-й тип (нормальный стул)	
	2	5-й тип (мягкий стул)	
	4	6-й тип (жидкий стул, если не связан с инфекцией)	
	6	7-й тип (водянистый стул)	
Кожные симптомы (атопическая экзема)	Голова, шея, туловище		0
	0	отсутствует	
	1	слабовыраженная	
	2	умеренная	
	3	тяжелая	
	Руки, ноги		
	0	отсутствует	
	1	слабовыраженная	
	2	умеренная	
	3	тяжелая	
Респиратор- ные симптомы	0	Отсутствуют	0
	1	Слабовыраженные	
	2	Умеренные	
	3	Тяжелые	

● **Рисунок 2.** Результаты продолжительности сна у детей на грудном вскармливании и на смеси из козьего молока Kabrita®
 ● **Figure 2.** Sleep duration results in breastfed infants and Kabrita® goat's milk formula-fed infants



интенсивность симптомов со стороны ЖКТ [42]. Она хорошо переносится, безопасна и способствует нормальному росту младенцев. Об этом также свидетельствовало низкое количество негативных симптомов в исследовании P. Maximino et al. [43]. Доказано, что средняя ежедневная частота дефекации была выше у детей, получавших смеси на основе козьего молока [44]. Также в тематическом исследовании A. Salsberg et al. употребление подобной смеси в течение 3 нед. хорошо переносилось 11-месячными детьми, у которых наблюдались негативные симптомы, связанные с употреблением коровьего молока, и показатели шкалы CoMiSS уменьшились после введения козьей смеси [45].

Помимо белков, жиры коровьего и козьего молока различаются как по структуре, так и по липидному профилю. Жировые шарики в козьем молоке меньше и содержат больше среднецепочечных жирных кислот, что может сделать это молоко более усвояемым [45].

Акцентируя внимание на формировании микробиоты у младенцев, нельзя не отметить, что детские смеси на основе козьего молока избирательно увеличивают относительное содержание *Blautia*, *Roseburia* и *Muribaculum* в кишечнике, а идентификация метаболомики показала стимуляцию биосинтеза желчных кислот, стероидов и метаболизм арахидоновой кислоты. Полученные метаболиты были положительно связаны с увеличением количества микроорганизмов в детских смесях на основе козьего молока [46]. К тому же молочные олигосахариды (МОС), естественным образом присутствующие в таких детских смесях, проявляют сильные пребиотические свойства и антипатогенную адгезию. Они могут способствовать здоровью кишечника младенцев, стимулировать рост *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB12, *B. longum* BB536, *Lactobacillus acidophilus* 4461 и *L. Casei*, а в качестве противомикробного средства предотвращать адгезию *Escherichia coli* NCTC 10418 и *Salmonella*

typhimurium к клеткам Caco-2 [47, 48]. Конкретно в исследовании K. Chen et al. *Bifidobacterium animalis subsp. lactis* BB-12, присутствующая в молочной смеси Kabrita®, снижала частоту плача младенцев [49]. А в исследовании 2024 г. в долгосрочной перспективе было показано, что продолжительность дневного сна была значительно больше у детей, получавших смеси на основе козьего молока (в среднем 8,6 ч). К тому же поперечный анализ показывает, что у младенцев, получавших грудное молоко и смесь на основе козьего молока, продолжительность сна была выше, чем у младенцев, получавших смесь на основе коровьего молока (рис. 2) [50].

Продольные данные показали, что время дневного сна у младенцев на смеси из козьего молока (Kabrita®) сравнимо с продолжительностью сна у младенцев на грудном молоке и статистически значимо: на 30 мин больше, чем у младенцев на смеси из коровьего молока ($p = 0,03$). При анализе данных по отдельным визитам видно, что общая продолжительность сна у детей на смеси Kabrita® существенно выше, чем у детей на коровьей смеси. Эта разница особенно очевидна на 28-й день приема смесей (MD 0,60, 95% CI 0,03–1,18)¹.

В подтверждение вышесказанному исследование «Эволюция младенческой микробиоты под влиянием различных продуктов питания» показало, что микробиота детей, употребляющих смесь из козьего молока Kabrita®, сходна с микробиотой детей на грудном вскармливании (корреляция 94,6%). Исследования, связанные с использованием смесей Kabrita®, показывают, что после 6 мес. их использования наблюдаются заметные темпы роста популяций *Bifidobacterium* у младенцев².

¹ Длительность сна у младенцев на смеси из козьего молока. По данным двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования. Режим доступа: https://www.kabrita.ru/specialistam/pages/Kabrita_uluchshaet_son-podverzhdno_klinicheskimi_issledovaniyami.pdf.

² The evolution of infants' gut microbiota under different feeding regimes. Available at: https://ausnutria-nutrition-institute.com/app/uploads/2021/06/6126_AUSNUTRIA_WCPGHAN_Poster_Microbiota_A0_i.pdf.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Смеси на основе козьего молока действительно имеют ряд свойств, которые делают их привлекательным вариантом для детского питания. Дети, употребляющие смесь на основе козьего молока, показывают низкую распространенность негативных симптомов со стороны ЖКТ, указывая на ее потенциальную пользу. Формулы молочных

смесей из линейки Kabrita® способствуют быстрому росту и развитию ребенка, улучшают пищеварение, помогают сформировать здоровую микробиоту ЖКТ и способствуют более спокойному и продолжительному сну в течение всего времени.



Поступила / Received 02.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 16.02.2025
Принята в печать / Accepted 16.02.2025

Список литературы / References

1. Румянцев АГ, Тимакова МВ. История и эволюция педиатрии. *Вопросы практической педиатрии*. 2013;8(2):59–65. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qajkgd>. Rummyantsev AG, Timakova MV. History and evolution of pediatrics. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2013;8(2):59–65. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/qajkgd>.
2. Lim ML, Wallace MR. Infectious diarrhea in history. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18(2):261–274. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2004.01.006>.
3. Ковнер С. *Очерки истории медицины*. Вып. третий (От Платона до Галена). Киев; 1888. 436 с. Режим доступа: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Ковнер_С_Г_-_Очерки_истории_медицины_%28вып._III%29_1888.pdf.
4. Захарова ИН, Лыкина ЕВ. Последствия неправильного вскармливания детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(1):40–46. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/995>. Zakhharova IN, Lykina YeV. Consequences of improper infant feeding. *Current Pediatrics*. 2007;6(1):40–46. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/995>.
5. Darnon N, Drewnowski A. Does social class predict diet quality? *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1107–1117. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1107>.
6. Keefe DM. Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN 000644, C.F.F.S.a.A. Nutrition, Editor; 2016. Available at: <https://www.fda.gov/food/gras-notice-inventory/agency-response-letter-gras-notice-no-grn-000644>.
7. Agostoni C, Bresson JL, Fairweather-Tait S, Flynn A, Golly I, Korhonen H et al. Scientific Opinion on the suitability of goat milk protein as a source of protein in infant formulae and in follow-on formulae. *EFSA J*. 2012;10(3):2603. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2603>.
8. Maathuis A, Havenaar R, He T, Bellmann S. Protein Digestion and Quality of Goat and Cow Milk Infant Formula and Human Milk Under Simulated Infant Conditions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):661–666. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001740>.
9. Hodgkinson AJ, Wallace OAM, Boggs I, Broadhurst M, Prosser CG. Gastric digestion of cow and goat milk: Impact of infant and young child in vitro digestion conditions. *Food Chem*. 2018;245:275–281. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.028>.
10. Bellaiche M, Oozeer R, Gerardi-Temporel G, Faure C, Vandenplas Y. Multiple functional gastrointestinal disorders are frequent in formula-fed infants and decrease their quality of life. *Acta Paediatr*. 2018;107(7):1276–1282. <https://doi.org/10.1111/apa.14348>.
11. Iacono G, Merolla R, D'Amico D, Bonci E, Cavataio F, Di Prima L et al. Gastrointestinal symptoms in infancy: a population-based prospective study. *Dig Liver Dis*. 2005;37(6):432–438. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2005.01.009>.
12. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A, Benninga MA. Prevalence of Functional Gastrointestinal Disorders in European Infants and Toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>.
13. Vernon-Roberts A, Safe M, Day AS. Editorial: Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders: Challenges in Diagnosis and Treatment. *Gastrointest Disord*. 2024;6(1):308–312. <https://doi.org/10.3390/gidisord6010021>.
14. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome II process. *Gut*. 1999;45(Suppl. 2):II1–II5. <https://doi.org/10.1136/gut.45.2008.ii1>.
15. Колесников ДБ, Рапопорт СИ, Вознесенская ЛА. Современные взгляды на психосоматические заболевания. *Клиническая медицина*. 2014;92(7):12–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/smyapf>. Kolesnikov DB, Rapoport SI, Voznesenskaya LA. Current views of psychosomatic diseases. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2014;92(7):12–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/smyapf>.
16. Drossman DA. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–1279.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
17. Zeng XL, Zhu LJ, Yang XD. Exploration of the complex origins of primary constipation. *World J Clin Cases*. 2024;12(24):5476–5482. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v12.i24.5476>.
18. Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>. Simanenkov VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
19. Aydemir Y, Aydemir O, Dinleyici M, Saglik AC, Cam D, Kaya TB, Canpolat FE. Screening for functional gastrointestinal disorders in preterm infants up to 12 months of corrected age: a prospective cohort study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(5):2091–2099. <https://doi.org/10.1007/s00431-024-05451-4>.
20. Vernon-Roberts A, Alexander I, Day AS. Systematic Review of Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders (Rome IV Criteria). *J Clin Med*. 2021;10(21):5087. <https://doi.org/10.3390/jcm10215087>.
21. Indrio F, Enninger A, Aldekhail W, Al-Ghanem G, Al-Hussaini A, Al-Hussaini B et al. Management of the Most Common Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: The Middle East Expert Consensus. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2021;24(4):325–336. <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.4.325>.
22. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
23. Deeb MT, Mohsen YM, Nehal ES. Diagnostic Outcome of Rome IV Criteria in Infant Regurgitation. *QJM*. 2024;117(Suppl. 1):hcae070.494. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcae070.494>.
24. Захарова ИН, Сугян НГ, Бережная ИВ. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(1):113–121. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121>. Zakhharova IN, Sugyan NG, Berezhnaya IV. Functional gastrointestinal disorders in the infants: diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(1):113–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-113-121>.
25. Indrio F, Dargenio VN, Francavilla R, Szajewska H, Vandenplas Y. Infantile Colic and Long-Term Outcomes in Childhood: A Narrative Synthesis of the Evidence. *Nutrients*. 2023;15(3):615. <https://doi.org/10.3390/nu15030615>.
26. Muhardi L, Aw MM, Hasosah M, Ng RT, Chong SY, Hegar B et al. A Narrative Review on the Update in the Prevalence of Infantile Colic, Regurgitation, and Constipation in Young Children: Implications of the ROME IV Criteria. *Front Pediatr*. 2022;9:778747. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.778747>.
27. Despriee AW, Mägi CO, Småstuen MC, Glavin K, Nordhagen L, Jonassen CM et al. Prevalence and perinatal risk factors of parent-reported colic, abdominal pain and other pain or discomforts in infants until 3 months of age – A prospective cohort study in PreventADALL. *J Clin Nurs*. 2022;31(19–20):2784–2796. <https://doi.org/10.1111/jocn.16097>.
28. Haiden N, Savino F, Hill S, Kivelä L, De Koning B, Köglmeier J et al. Infant formulas for the treatment of functional gastrointestinal disorders: A position paper of the ESPGHAN Nutrition Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2024;79(1):168–180. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12240>.
29. Walter AW, Hovenkamp A, Devanarayana NM, Solanga R, Rajindrajith S, Benninga MA. Functional constipation in infancy and early childhood: epidemiology, risk factors, and healthcare consultation. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):285. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1652-y>.
30. Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children: What physicians should know. *World J Gastroenterol*. 2023;29(8):1261–1288. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i8.1261>.

31. Diaz S, Bittar K, Hashmi MF, Mendez MD. Constipation. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020663/>.
32. Захарова ИН, Бережная ИВ, Касьянова АН, Сугян НГ, Лазарева СИ, Дедикова ОВ и др. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста – современный взгляд на традиционные проблемы у младенцев. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):24–29. Режим доступа: https://www.kabrita.ru/assets/assets_vracham/pdf/nauchnye-publikatsii/Consilium%20Medicum%2C%202018%20%20E2%84%963.pdf.
Zakharova IN, Berezhnaya IV, Kasyanova AN, Sugyan NG, Lazareva SI, Dedikova OV et al. Functional disorders of the gastrointestinal tract in young children – modern view on traditional problems in babies. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):24–29. (In Russ.) Available at: https://www.kabrita.ru/assets/assets_vracham/pdf/nauchnye-publikatsii/Consilium%20Medicum%2C%202018%20%20E2%84%963.pdf.
33. Zeevenhooven J, Koppen IJ, Benninga MA. The New Rome IV Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders in Infants and Toddlers. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(1):1–13. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.1.1>.
34. Switkowski KM, Oken E, Simonin EM, Nadeau KC, Rifas-Shiman SL, Lightdale JR. Early-life risk factors for both infant colic and excessive crying without colic. *Pediatr Res*. 2024. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03518-4>.
35. Vandenplas Y, Bajerova K, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*. 2022;14(13):2682. <https://doi.org/10.3390/nu14132682>.
36. Vandenplas Y. Algorithms for Common Gastrointestinal Disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(Suppl. 1):S38–S40. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001220>.
37. Verruck S, Dantas A, Prudencio ES. Functionality of the components from goat's milk, recent advances for functional dairy products development and its implications on human health. *J Funct Foods*. 2019;52:243–257. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.11.017>.
38. Gan J, Bornhorst GM, Henrick BM, German JB. Protein Digestion of Baby Foods: Study Approaches and Implications for Infant Health. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(1):1700231. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700231>.
39. Muñoz-Salinas F, Andrade-Montemayor HM, De la Torre-Carbot K, Duarte-Vázquez MÁ, Silva-Jarquín JC. Comparative Analysis of the Protein Composition of Goat Milk from French Alpine, Nubian, and Creole Breeds and Holstein Friesian Cow Milk: Implications for Early Infant Nutrition. *Animals*. 2022;12(17):2236. <https://doi.org/10.3390/ani12172236>.
40. Hodgkinson AJ, Wallace OAM, Smolenski G, Prosser CG. Gastric digestion of cow and goat milk: Peptides derived from simulated conditions of infant digestion. *Food Chem*. 2019;276:619–625. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.065>.
41. Lara-Villoslada F, Olivares M, Jiménez J, Boza J, Xaus J. Goat milk is less immunogenic than cow milk in a murine model of atopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39(4):354–360. <https://doi.org/10.1097/00005176-200410000-00010>.
42. Infante D, Prosser C, Tormo R. Constipated Patients Fed Goat Milk Protein Formula: A Case Series Study. *J Nutr Health Sci*. 2018;5(2):203. <https://doi.org/10.15744/2393-9060.5.203>.
43. Maximino P, van Lee L, Meijer-Krommenhoek YN, van der Zee L, da Costa Ribeiro Junior H. Common gastrointestinal symptoms in healthy infants receiving goat milk-based formula or cow's milk-based formula: a double-blind, randomized, controlled trial. *BMC Pediatr*. 2024;24(1):753. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05214-y>.
44. Grant C, Rotherham B, Sharpe S, Scragg R, Thompson J, Andrews J et al. Randomized, double-blind comparison of growth in infants receiving goat milk formula versus cow milk infant formula. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(11):564–568. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2005.00722.x>.
45. Salsberg A. Goat Milk Toddler Formula Reduces Symptoms Associated With Cow Milk Consumption. *J Acad Nutr Dietetics*. 2016;116(9):A100. <https://doi.org/10.1016/J.JAND.2016.06.363>.
46. Kompan D, Komprij A. The Effect of Fatty Acids in Goat Milk on Health. In: Chaiyabutr N (ed.). *Milk Production – An Up-to-Date Overview of Animal Nutrition, Management and Health*. InTech; 2012. <https://doi.org/10.5772/50769>.
47. Chen Q, Yin Q, Xie Q, Liu S, Guo Z, Li B. Elucidating gut microbiota and metabolite patterns shaped by goat milk-based infant formula feeding in mice colonized by healthy infant feces. *Food Chem*. 2023;410:135413. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135413>.
48. Leong A, Liu Z, Almshawit H, Zisu B, Pillidge C, Rochfort S, Gill H. Oligosaccharides in goats' milk-based infant formula and their prebiotic and anti-infection properties. *Br J Nutr*. 2019;122(4):441–449. <https://doi.org/10.1017/S000711451900134X>.
49. Chen K, Zhang G, Xie H, You L, Li H, Zhang Y et al. Efficacy of *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis*, BB-12® on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021;12(6):531–540. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0233>.
50. van Lee L, Meijer-Krommenhoek Y, He T, van der Zee L, Verkade H. Sleep duration among breastfed, goat milk-based or cow's milk-based infant formula-fed infants: Post hoc analyses from a double-blind RCT. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2025;80(3):482–489. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12436>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-irina@yandex.ru

Бережная Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Сугян Нарине Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель главного врача по детству, Химкинская клиническая больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Оробинская Яна Владимировна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, поликлиника «Мама и малыш», Химкинская клиническая больница; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>; yanashbook@mail.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Чурилова Виктория Дмитриевна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-педиатр, Химкинская клиническая больница; 141407, Россия, Московская обл., Химки, Куркинское шоссе, д. 11; <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>; vika.churilova.2020@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

Irina V. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Narine G. Sugian, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Chief Physician for Children, Khimki Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2861-5619>; narine6969@mail.ru

Yana V. Orobinskaya, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Mother and Baby Outpatient Clinic, Khimki Clinical Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>; yanashbook@mail.ru

Viktoria V. Pupykina, Assistant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Viktoriya D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Khimki Clinical Hospital; 11, Kurkinskoe Shosse, Khimki, Moscow Region, 141407, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>; vika.churilova.2020@yandex.ru

Роль современных иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза у детей

А.В. Казаков^{1,2}, alexeykazakov1982@yandex.ru, **Н.И. Клевно^{1,3,4}**, **Е.А. Сокольская¹**, **А.А. Приходько²**, **А.Д. Пахлавонova¹**, **Д.А. Кудлай^{3,5,6}**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

⁵ Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

⁶ Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

На сегодняшний день туберкулез продолжает оставаться актуальной проблемой мирового здравоохранения. По оценкам ВОЗ, в 2023 г. в мире заболели туберкулезом около 1,3 млн детского населения до 15 лет. Расчетное число детей от 0 до 14 лет, умерших за этот период, составило 166 тыс. Заболеваемость детей и подростков туберкулезом является важным прогностическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию в регионе. Важным фактором снижения заболеваемости является своевременное выявление состояния организма, при котором риск развития активного туберкулеза становится наиболее высоким, а проведение профилактических мероприятий, в т. ч. превентивного лечения, будет достаточно эффективным для предотвращения развития заболевания. В Российской Федерации, в зависимости от возраста, с целью профилактики и раннего выявления туберкулеза у детей используются различные иммунологические методы диагностики, что привело к значительному снижению заболеваемости не только детского и подросткового населения, но и снижению показателей в возрастной группе 18–25 лет. Проведение внутрикожной пробы с АТР и/или альтернативных тестов *in vitro* – IGRA-тестов применяется в т. ч. при проведении диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий при подозрении на туберкулез. В наиболее сложных диагностических случаях целесообразно применение комплекса всех доступных методов для установления правильного диагноза. В представленном клиническом наблюдении продемонстрирован редкий случай кальцифицирующей фиброзной опухоли у мальчика-подростка 17 лет, потребовавший проведения комплексной диагностики, включающей современные IGRA-тесты (ТиграТест®TB), с целью исключения туберкулеза множественных локализаций и выбора правильного лечебно-диагностического подхода для верификации диагноза.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, диагностика, профилактика

Для цитирования: Казаков АВ, Клевно НИ, Сокольская ЕА, Приходько АА, Пахлавонova АД, Кудлай ДА. Роль современных иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(1):126–132. <https://doi.org/10.21518/ms2025-062>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of modern immunological tests in the differential diagnosis of paediatric tuberculosis

Alexey V. Kazakov^{1,2}, alexeykazakov1982@yandex.ru, **Nadezhda I. Klevno^{1,3,4}**, **Ekaterina A. Sokolskaya¹**, **Alena A. Prikhodko²**, **Aziza D. Pakhlavonova¹**, **Dmitry A. Kudlay^{3,5,6}**

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

⁴ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

⁵ Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

⁶ National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Abstract

Today, tuberculosis (TB) remains an urgent global public healthcare challenge. According to WHO estimates, about 1.3 million child population under age 15 fell ill with tuberculosis worldwide in 2023. An estimated 166 thousand children (0–14 years of age) died for this period. The TB incidence in children and adolescents is an important prognostic indicator that reflects the

overall epidemiological situation in the region. A timely detection of the health condition, when the risk of developing active TB disease becomes the highest is an important factor for the reduction of the TB incidence. The implementation of preventive measures, including preventive treatment, will be quite effective in preventing development of TB disease. In the Russian Federation, different immunological diagnostic tests are used for preventing and early detection of TB in children according to their age. That has led to a significant reduction in the incidence in not only the child and adolescent population, but also a decrease in indices in the age group of 18-25 years. An intradermal ATP test and/or alternative in vitro tests such as IGRA tests are used, among other things, as part of diagnostic and differential diagnostic measures when tuberculosis is suspected. The use of a combination of all available methods to establish an accurate diagnosis would be appropriate in the most complex diagnostic cases. The presented clinical observation highlights a rare case of calcifying fibrous tumour in a 17-year-old boy, which required a multifaceted diagnostic approach, including modern IGRA tests (TigraTest®TB), to exclude tuberculosis involving multiple systems and select the correct treatment and diagnostic strategy to verify the diagnosis.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, diagnosis, prevention

For citation: Kazakov AV, Klevno NI, Sokolskaya EA, Prikhodko AA, Pakhlavonova AD, Kudlay DA. The role of modern immunological tests in the differential diagnosis of paediatric tuberculosis. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(1):126–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-062>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез как проблема мирового здравоохранения продолжает оставаться актуальной на сегодняшний день. По оценкам ВОЗ, в 2023 г. в мире заболели в общей сложности 10,8 млн человек, что эквивалентно заболеваемости 134 на 100 тыс. населения¹. На долю детей до 15 лет приходится 12%, т. е. около 1,3 млн детского населения. Также от туберкулеза за этот период умерло 1,25 млн человек, из которых 166 тыс. детей от 0 до 14 лет. Констатируется тот факт, что уровень заболеваемости туберкулезом вернулся к показателю 2018 г. после того, как во время пандемии COVID-19 во многих странах происходили перебои в оказании противотуберкулезной помощи².

РОЛЬ ИММУНОДИАГНОСТИКИ

В Российской Федерации законодательно закреплены и успешно реализуются наиболее эффективные современные подходы к профилактике туберкулеза у детей и подростков. В частности, с 2017 г. в России с целью раннего выявления туберкулеза предусмотрены периодические медицинские осмотры детского населения с использованием различных иммунологических методов в зависимости от возраста: дети от 1 до 7 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ); дети в возрасте от 8 до 14 лет (включительно) – при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест); дети в возрасте от 15 до 17 лет (включительно) обследуются при помощи иммунодиагностики с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологического флюорографического исследования органов грудной клетки³. Результаты такого подхода

привели к значительному снижению заболеваемости не только детского и подросткового населения, но и в группе взрослых юношей и девушек 18–25-летнего возраста [1]. С 2024 г. подходы усовершенствовались – детям в возрасте от 0 до 7 лет с измененной чувствительностью к туберкулину (впервые положительная проба «вираж», нарастание пробы, гиперергическая проба) и установленным фактом первичного туберкулезного инфицирования дальнейший скрининг на туберкулезную инфекцию проводить с применением пробы с Диаскинтестом.

Использование иммунодиагностических тестов для скрининга на туберкулезную инфекцию, применение различных методов профилактики развития активного туберкулеза у детей в России были высоко оценены мировым сообществом, о чем свидетельствует включение ВОЗ регулярного скрининга детей на туберкулез в Российской Федерации в сборник лучших практик по борьбе с туберкулезом у детей и подростков в 2018 г. [2, с. 60, 61]. В 2025 г. такой же высокой оценки заслужили меры по профилактической работе среди детей в очагах туберкулезной инфекции⁴.

Таким образом, в современных условиях важно выявить такое состояние организма, при котором риск его развития становится наиболее высоким, а проведение профилактических мероприятий, включая превентивное противотуберкулезное лечение, будет достаточно эффективным для предотвращения заболевания. Следует отметить, что в 2022 г. ВОЗ включила в Руководство ВОЗ по борьбе с туберкулезом модуль 3 (диагностика) – новые кожные тесты, основанные на ответе на специфические антигены комплекса *Mycobacterium tuberculosis* (*Mycobacterium tuberculosis* antigen-based skin tests (TBST)), рекомендовала их использование как более совершенные тесты по сравнению с кожной пробой с туберкулином (TST). Также в этом руководстве 2022 г. на смену понятия «латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)» введено понятие «туберкулезная инфекция», которое также определяется как состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены микобактерий туберкулеза (*Mycobacterium*

¹ Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. Available at: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379339/9789240101531-eng.pdf>.

² Об утверждении порядков и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза. Приказ Минздрава России от 21 марта 2017 г. №124н (зарегистрирован в Минюсте России 31 мая 2017 г. №46909).

Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201706010044>.

³ Там же.

⁴ Сборник передового опыта реализации Стратегии ликвидации туберкулеза и рекомендаций ВОЗ по профилактике и борьбе с туберкулезом в Российской Федерации. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2025 г. Режим доступа: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/380205/9789289061490-rus.pdf>.

tuberculosis (МБТ)) при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза⁵.

Также нашими коллегами вводится понятие «зарождающийся туберкулез» (*insipient TB*) для выделения группы лиц, у кого туберкулезная инфекция переходит в заболевание и которым будет показано проведение профилактической терапии туберкулеза, но в настоящее время общепризнанных тестов для выявления данного состояния нет [3].

Таким образом, исходя из сложившейся в Российской Федерации практики, на сегодняшний день с помощью имеющихся инструментов иммунодиагностики состояние инфицирования МБТ без признаков активности можно определить в случае, если иммунный ответ подтверждается лишь иммунодиагностикой с применением аллергена бактерий с 2 туберкулиновыми единицами очищенного туберкулина в стандартном разведении (р. Манту с 2ТЕ), при отрицательном результате более современных тестов: лабораторные тесты на высвобождение гамма-интерферона (IGRA-тесты), внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Наличие же положительного ответа на эти тесты, наряду с ответом на кожный тест с туберкулином, может свидетельствовать об активности туберкулезной инфекции и уже определять показания для назначения превентивного противотуберкулезного лечения [4].

Современный подход с использованием иммунодиагностических тестов важен не только при проведении скринингового обследования на туберкулезную инфекцию у детей, но и при проведении диагностических и дифференциально-диагностических мероприятий при подозрении на туберкулез.

Согласно клиническим рекомендациям «Туберкулез у детей» 2024 г., детям с подозрением на туберкулез по клинко-рентгенологическим признакам рекомендуется проведение внутрикожной пробы с АТФ и/или альтернативных тестов *in vitro* – IGRA-тестов (Interferon Gamma Release Assay), к которым относятся *in vitro*-тесты, основанные на высвобождении ИФН-γ под воздействием специфических туберкулезных антигенов CFP-10/ESAT-6 и др. К ним относятся тесты, основанные на методике ELISPOT: тест на высвобождение интерферона гамма *in vitro* для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, методом IGRA ELISPOT (ТиграТест®ТБ, Т-СПОТ.ТБ (Т-SPOT®.ТБ)). А также тесты, основанные на методике ELISA: набор реагентов для лабораторной диагностики туберкулеза *in-vitro* «Квантиферон – TB Gold» (QuantIFERON®-TB Gold ELISA); набор реагентов для качественного определения интерферона гамма (ИФН-γ) методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в плазме крови человека, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека для идентификации *in vitro* ответа на рекомбинантный TB-антиген, ассоциированный с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* (STANDARD E TB-Feron IGRA); набор реагентов

для качественного иммуноферментного определения интерферона гамма в плазме крови, выделенной из гепаринизированной цельной крови человека, для идентификации Т-клеточного *in vitro* ответа на антиген, ассоциированный с инфекцией *Mycobacterium tuberculosis* «ИГРА-ТБ» [5]. Наборы реагентов по методике ELISPOT основаны на выявлении числа активированных Т-клеток, секретирующих интерферон гамма, в ответ на стимуляцию специфическими антигенами *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) ESAT-6 и CFP-10.

Необходимо отметить, что, по данным российских и зарубежных исследований, тесты по методике ELISPOT превосходят кожные тесты и другие тесты IGRA по диагностической точности, особенно это отмечается у пациентов с ВИЧ-инфекцией при любой иммуносупрессии [6–9].

В наиболее сложных диагностических случаях целесообразно применение комплекса всех доступных методов, включая иммунологические, для установления правильного диагноза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Приводим собственное наблюдение редкого клинического случая, потребовавшего проведения всех доступных методов комплексной диагностики у мальчика-подростка А. 17 лет (12.04.2007 г.р.), с подозрением на туберкулез множественных локализаций.

Anamnesis vitae: рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний – ОРВИ 1–2 раза в год. Аллергологический анамнез неотягощен. В мае 2018 г. при подозрении на аппендицит была проведена диагностическая лапароскопия – в операционном материале (киста брыжейки) гистологически очаги лейкоцитарной инфильтрации и включения кальцинатов. Дальнейшего диагностического поиска проведено не было, и мальчик был выписан под наблюдение хирурга по месту жительства.

Anamnesis morbi: 11.03.2024 г. появились жалобы на острую боль в нижних отделах живота и рвоту, в связи с чем экипажем скорой медицинской помощи госпитализирован в областной многопрофильный клинический центр. Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости (11.03.2024 г.) на которой в легких выявлено объемное образование с четким неровным контуром, размером 5,4 x 8,7 x 4,0 см с кальцинатами в структуре, расположенное паравертебрально и прилегающее к куполу диафрагмы. В разных отделах легких также были визуализированы единичные кальцинаты до 3 мм. Увеличения, наличия включений во внутригрудные лимфатические узлы не определялось. По ходу мезентериальных лимфатических узлов визуализировались округлые образования с кальцинатами в структуре, местами сливающиеся в конгломераты (рис. 1, 2).

После получения данной рентгенологической картины проведена консультация онколога по месту жительства, по результатам которой было рекомендовано исключить специфический характер выявленных образований.

Фтизиатрический анамнез: направлен к фтизиатру с результатами компьютерной томографии для

⁵ WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis. Tests for tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2022. 92 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

дополнительного обследования. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Вакцинирован БЦЖ-М в родильном доме в 2007 г. Иммунодиагностические тесты с аллергеном туберкулезным рекомбинантным проводились регулярно 1 раз в год, с 2015–2023 гг. – отрицательный, 15.03.2024 г. – отрицательный, QuantiFERON®-TB Gold ELISA от 15.03.2024 г. – сомнительный. Медицинская документация пациента направлена на заочную консультацию в ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ, по результатам которой получено заключение, что диагноз туберкулеза вызывает сомнение, и с целью верификации диагноза показана госпитализация в детское туберкулезное отделение (ДТО) данного федерального центра.

Мальчик был госпитализирован 05.07.2024 г. в ДТО ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ. При поступлении общее состояние удовлетворительное, сознание ясное, жалоб не отмечалось. Масса тела 61,4 кг. Рост 176 см, ИМТ – 19,8 кг/м². Температура – 36,7 °C, SpO₂ – 97–98%. Подросток нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, шумов нет. По остальным органам и системам без особенностей. По данным проведения контрольной компьютерной томографии органов грудной клетки и брюшной полости от 08.07.2024 г., при сравнении с исследованием от 11.03.2024 г., динамики ранее выявленных патологических изменений отмечено не было. При проведении фибробронхоскопии выявлен неспецифический бронхит 1-й степени интенсивности воспаления. В промывных водах бронхов методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивых микроорганизмов (КУМ) не выявлено, методом ПЦР-РВ ДНК МБТ не обнаружена, роста неспецифической и грибковой флоры не обнаружено.

Были выполнены методы иммунодиагностического обследования: тест на высвобождение интерферона гамма *in vitro* для определения в крови Т-лимфоцитов, специфически отвечающих на антигены ESAT-6 и CFP-10 комплекса *Mycobacterium tuberculosis*, методом IGRA ELISPOT (ТиграТест® TB) от 08.07.2024 г. – результат отрицательный. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (выполненная после проведения забора крови для проведения тестов IGRA) от 08.07.2024 г. – результат отрицательный.

Проведена врачебная комиссия ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ 09.07.2024 г.: учитывая эпидемиологический анамнез (отсутствие контакта с больным туберкулезом), отрицательные результаты иммунодиагностического и микробиологического обследования, а также отсутствие рентгенологической динамики, ребенку показано оперативное лечение по поводу паравертебрального образования справа с целью гистологической верификации диагноза. Ребенок консультирован торакальным хирургом: показано хирургическое лечение.

С 24.07.2024 по 21.08.2024 г. пациент находился на лечении в торакальном хирургическом отделении. Выполнено оперативное вмешательство 24.07.2024 г.: видеоторакоскопия, удаление образования правой плевральной полости, краевая резекция нижней доли правого легкого. При ревизии паравертебрально в заднем синусе

● **Рисунок 1.** Компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости от 11.03.2024 г.

● **Figure 1.** Chest and abdomen CT scans (March 11, 2024)



● **Рисунок 2.** Видеоторакоскопическое удаление образования правой плевральной полости 24.07.2024 г.

● **Figure 2.** VATS resection of a mass in the right pleural cavity (July 24, 2024)



определяется группа субплевральных гроздевидных образований неправильной формы, различного диаметра, плотной консистенции, прикрепленных спайками к париетальной плевре, легкому и диафрагме (рис. 2). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Исследование операционного материала. Макроскопическое описание: множество фрагментов ткани неправильной формы синюшно-серого цвета, общими размерами 9,5 x 7,0 x 3,5 см. На разрезах ткань белесовато-серого цвета, плотноэластичной консистенции, местами костной плотности (рис. 3). Микроскопическое описание: фрагмент опухоли, состоящий из редких веретенообразных опухолевых клеток, расположенных между пучками коллагеновой ткани, с псаммоматозными или дистрофическими кальцификатами. В операционном материале методом люминесцентной микроскопии кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены, методом ПЦР ДНК микобактерии туберкулеза не обнаружены. Такие морфологические признаки характерны для кальцифицирующей фиброзной опухоли.

Таким образом, туберкулезная этиология заболевания была исключена, был верифицирован диагноз: D19.0 Доброкачественное образование (кальцифицирующая фиброзная опухоль плевры, брюшной полости, 27.07.2024 г. – видеоторакоскопия, удаление образования правой плевральной полости, краевая резекция нижней доли правого легкого). В удовлетворительном состоянии пациент выписан из ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ 21.08.2024 г. Рекомендовано обследование в условиях специализированного отделения с целью определения дальнейшей тактики ведения пациента и динамического наблюдения. В настоящее время состояние ребенка стабильное, удовлетворительное, жалоб нет, находится под наблюдением у онколога по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальцифицирующая фиброзная опухоль (КФО) – это редкое доброкачественное солидное новообразование мезенхимального происхождения. Впервые описано в 1988 г. американскими патологами N.S. Rosental и F.W. Abdul-Karim как детская фиброзная опухоль мягких тканей с псаммомными тельцами [10]. В мировой литературе описано не

более 200 случаев КФО, из которых около 6% составляют случаи с множественной диффузной локализацией [11].

С совершенствованием лучевых методов визуализации отмечался рост числа описанных случаев и расширение разнообразия анатомической локализации опухоли: мягкие ткани, область шеи, органы желудочно-кишечного тракта, брюшина, сальник, органы средостения, надпочечники и др. [12]. В мировой литературе описано не более 200 случаев КФО, из которых примерно 5,7% составляют случаи с множественной диффузной локализацией. По данным литературного обзора A. Chorti et al., желудок (18%), тонкая кишка (8,7%) и плевра (9,9%) являются наиболее частой зоной локализации [11]. При этом, по данным анализа Jia B et al., в мировой литературе описано всего 32 случая КФО с поражением плевры за период наблюдения с 1988 по 2021 г. [13].

Этиопатогенез данной опухоли до сих пор остается неизученным. Первоначально образование относилось к поздней стадии воспалительной миофибробластической опухоли. В настоящее время, по данным последнего издания Международной гистогенетической классификации ВОЗ от 2020 г., КФО отнесена к группе новообразований, развивающихся из фибробластов и/или миофибробластов⁶ [14]. Тенденция к местному рецидивированию, варьирующаяся от 17 до 30% в зависимости от локализации, позволяет отнести ее к истинным неоплазиям [15, 16].

Основными клиническими симптомами являются боль и дискомфорт в области поражения, однако достаточно часто заболевание протекает бессимптомно и является случайной находкой [11, 13, 17]. К характерным, но неспецифическим признакам, по данным компьютерной томографии, относится наличие образования высокой плотности с четкими границами без признаков некроза или кистозных изменений [18]. Единственным методом подтверждения диагноза является гистологическое исследование. Морфологическая картина КФО представлена некапсулированной, четко отграниченной гиалинизированной фиброзной тканью с участками лимфоплазматической инфильтрации и обызвествления, часто в виде псаммомных телец [12, 19, 20].

В связи с низкой информативностью малоинвазивных методов обследования, а также отсутствием данных о длительном наблюдении пациентов с такой патологией прогноз у пациентов с частичной резекцией или отсутствием оперативного вмешательства остается в настоящее время неясным, а тотальная резекция образования остается лечебно-диагностическим методом выбора при ведении пациентов с данной патологией.

Следует упомянуть, что при проведении IGRA-тестов, в частности QuantiFERON-TB Gold, вскоре после проведения кожных проб (менее 2 нед.) может быть проявление т. н. «бустер-эффекта», при котором возможно кратковременное появление ложноположительного результата [6]. Это нужно учитывать при планировании обследования иммунологическими методами и учете результатов IGRA-тестов.

● **Рисунок 3.** Операционный материал, вид на разрезе

● **Figure 3.** Surgical specimen, sectional appearance



⁶ WHO (2020) Classification of Tumours Editorial Board. Soft Tissue and Bone Tumours. 5th Edition, Vol. 3, WHO Classification of Tumours Series, International Agency for Research on Cancer, Lyon.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы привели редкое клиническое наблюдение кальцифицирующей фиброзной опухоли у подростка 17 лет. С учетом наличия включений кальция в структуре данного образования, отсутствия выраженных клинических проявлений при преимущественной локализации процесса в легких и плевре, а также в брюшной полости данное заболевание требовало исключения специфического процесса. Однако наличие прежде всего регулярных профилактических осмотров на туберкулез

иммунодиагностическими методами со стабильно отрицательными результатами пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, последующим комплексным обследованием с применением современных IGRA-тестов (Тигратест® TB) позволило в кратчайшие сроки обосновать необходимость хирургического метода для окончательной верификации диагноза.



Поступила / Received 02.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025
Принята в печать / Accepted 14.02.2025

Список литературы / References

1. Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Докторова НР. Нормативно-правовое регулирование иммунодиагностики туберкулезной инфекции в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2024;18(19):187–194. <https://doi.org/10.21518/ms2024-452>.
Baryshnikova LA, Kudlay DA, Doktorova NP. Legal framework for immunodiagnosis of tuberculosis in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):169–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-452>.
2. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Kleвно NI, Kazakov AV, Vasilieva LA, Baronova OD, Moiseeva NN. Regular screening of children for TB in the Russian Federation. In: Kasaeva T, Verkuij S, Grzemska M, Brands A. *Best practices in child and adolescent tuberculosis care*. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis*. 2022;124(1):12–19. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.047>.
4. Лысов АВ, Казаков АВ, Ситникова СВ, Безукладова АС. Иммунологические кожные тесты в дифференциальной диагностике туберкулеза у взрослых. *Туберкулез и социально-значимые заболевания*. 2020;(1):14–19. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/511>.
Lysov AV, Kazakov AV, Sitnikova SV, Bezukladova AS. Immunological skin tests in the differential diagnosis of tuberculosis in adults. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2020;(1):14–19. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/511>.
5. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгало ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/507_3.
6. Igari H, Watanabe A, Sato T. Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(7):788–791. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17609055>.
7. Bae W, Park KU, Song EY, Kim SJ, Lee YJ, Park JS et al. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0156917. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156917>.
8. Santin M, Munoz L, Rigaud D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32482. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032482>.
9. Kobashi Y, Abe M, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Usefulness of Tuberculin Skin Test and Three Interferon-Gamma Release Assays for the Differential Diagnosis of Pulmonary Tuberculosis. *Intern Med*. 2012;51(10):1199–1205. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.51.5703>.
10. Rosenthal NS, Abdul-Karim FW. Childhood fibrous tumor with psammoma bodies: clinicopathologic features in two cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1988;112(8):798–800. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3395217>.
11. Chorti A, Papavramidis TS, Michalopoulos A. Calcifying fibrous tumor: Review of 157 patients reported in international literature. *Medicine*. 2016;95(20):e3690. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003690>.
12. Turbiville D, Zhang X. Calcifying fibrous tumor of the gastrointestinal tract: A clinicopathologic review and update. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5597–5605. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i37.5597>.
13. Jia B, Zhao G, Zhang ZF, Sun BS. Multiple calcifying fibrous tumor of the pleura: A case report. *Thorac Cancer*. 2021;12(16):2271–2274. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.14064>.
14. Isaka M, Nakagawa K, Maniwa T, Saisho S, Ohde Y, Okumura T et al. Disseminated calcifying tumor of the pleura: review of the literature and a case report with immunohistochemical study of its histogenesis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(8):579–582. <https://doi.org/10.1007/s11748-010-0733-5>.
15. Hernandez M, Lin G, Zhang Y, Rajabnejad A, Balistreri F, Thistlethwaite P. Multifocal Calcifying Fibrous Tumor at Seven Intrathoracic Sites in One Patient. *Ann Thorac Surg*. 2021;111(2):e85–e88. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2020.05.100>.
16. Caporalini C. Calcifying Fibrous Tumor of Lung: Report of a Case and Review of the Literature. *J Oncology*. 2022;2(1):1021. Available at: <https://journalononcology.org/pdf/1021.pdf>.
17. Новикова ТВ, Вербовский АН, Сетдикова ГР, Тюрина ВМ, Еремеева ЕР, Шикина ВЕ, Семенов АВ. Кальцифицирующая фиброзная опухоль желудка: обзор литературы и собственное клиническое наблюдение. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(6):74–79. <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00275>.
Novikova TV, Verbovsky AN, Setdikova GR, Tyurina VM, Eremeeva ER, Shikina VE, Semenov AV. Calcifying fibrous tumor of the stomach: a review of the literature and a clinical case. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(6):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.5.00275>.
18. Yu C, Wen X, Sun M, Luo J. CT and MRI imaging features of calcifying fibrous tumor: A case report. *Asian J Surg*. 2024;S1015-9584(24)01683-X. <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2024.07.320>.
19. Дубова ЕА, Щеролев АИ, Кармазановский ГГ. Обывествляющаяся фиброзная опухоль средостения. *Пульмонология*. 2008;(5):119–121. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-5-119-121>.
Dubova EA, Shchegolev AI, Karmazanovsky GG. Calcifying fibrous tumor of the mediastinum. *Pulmonologiya*. 2008;(5):119–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-5-119-121>.
20. Zhou J, Zhou L, Wu S, Li R, Yang X, Xu H et al. Clinicopathologic Study of Calcifying Fibrous Tumor Emphasizing Different Anatomical Distribution and Favorable Prognosis. *Biomed Res Int*. 2019;2019:5026860. <https://doi.org/10.1155/2019/5026860>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.И. Клевно, Д.А. Кудлай

Написание текста – А.В. Казаков

Сбор и обработка материала – Е.А. Сокольская

Обзор литературы – А.Д. Пахлавонина

Анализ материала – А.А. Приходько

Редактирование – Д.А. Кудлай

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Казаков

Contribution of authors:

Concept of the article – **Nadezhda I. Klevno, Dmitry A. Kudlay**

Text development – **Alexey V. Kazakov**

Collection and processing of material – **Ekaterina A. Sokolskaya**

Literature review – **Aziza D. Pakhlavonova**

Material analysis – **Alena A. Prikhodko**

Editing – **Dmitry A. Kudlay**

Approval of the final version of the article – **Alexey V. Kazakov**

Согласие пациента на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Казаков Алексей Владимирович, д.м.н., старший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиатрии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Клевно Надежда Ивановна, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; профессор кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии имени М.И. Перельмана Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фтизиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Сокольская Екатерина Анатольевна, заведующая детским туберкулезным отделением, врач-фтизиатр, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Приходько Алена Андреевна, старший лаборант кафедры фтизиатрии Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0009-1518-4555>; aln.prihodko@yandex.ru

Пахлавонova Азиза Дамировна, младший научный сотрудник научного детско-подросткового отдела, Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; 127473, Россия, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; профессор кафедры фармакогнозии и промышленной фармации факультета фундаментальной медицины, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии №71, Государственный научный центр «Институт иммунологии»; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; Scopus Author ID: 57201653374; D624254@gmail.com

Information about the authors:

Alexey V. Kazakov, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2367-545X>; alexeykazakov1982@yandex.ru

Nadezhda I. Klevno, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Scientific Child and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; Professor of the M.I. Perelman Department of Phthisiopulmonology and Thoracic Surgery at the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Phthisiology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0973-3289>; n.i.klevno@mail.ru

Ekaterina A. Sokolskaya, Head of the Pediatric and Adolescent Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9521-8912>; SokolskayaEA@nmrc.ru

Alena A. Prikhodko, Senior Laboratory Assistant of the Department of Phthisiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-1518-4555>; aln.prihodko@yandex.ru

Aziza D. Pakhlavonova, Junior Researcher of Research Children and Adolescents Department, National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases; 4, Bldg. 2, Dostoevsky St., Moscow, 127473, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3994-2620>; azizapakhlavonova@yandex.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; Professor of the Department of Pharmacognosy and Industrial Pharmacy, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology No. 71, National Research Center – Institute of Immunology; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; D624254@gmail.com

Ретроспективный анализ клинических особенностей анафилаксии у детей различного возраста

Р.Ф. Хакимова^{1✉}, khakimova@yandex.ru, Г.М. Зайнетдинова², Г.Р. Рыжова², Ф.Р. Ахметова², К.И. Самигуллина¹, М.Р. Хакимова¹

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

Резюме

Введение. Анафилаксия у детей является серьезной проблемой в связи с тяжестью клинических проявлений и потенциальным риском неблагоприятного исхода.

Цель. Провести анализ клинических особенностей анафилаксии у детей различного возраста.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. Из 3 887 детей, госпитализированных в аллергологическое отделение ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» в период с января 2022 г. по август 2024 г., отобрано 68 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет, клинико-anamnestические данные которых соответствовали критериям анафилаксии. Проведена оценка клинических данных, результатов аллергологического обследования детей, в т. ч. разных возрастных групп.

Результаты. У 94,1% детей с анафилаксией диагностированы аллергические заболевания, из них у 75,0% установлено сочетание бронхиальной астмы с аллергическим ринитом и atopическим дерматитом. Среди детей преобладали мальчики (60,3%). Ведущими клиническими симптомами анафилаксии явились проявления со стороны кожи/слизистых оболочек (94,1%) и респираторного тракта (86,8), при этом с увеличением возраста ребенка спектр клинических проявлений расширялся. Повторные эпизоды анафилаксии наблюдались у 26,5% детей. В 79,4% случаев причиной анафилаксии являлись пищевые аллергены, из которых ведущее значение имели молочные продукты (27,9%) и древесные орехи (23,5%). Лекарственные препараты явились вероятной причиной у 6 детей (8,8%), инсектная аллергия – у 4 (5,9%), у 4 пациентов (5,9%) причина не установлена. При анализе неотложной помощи введение эпинефрина установлено 2 пациентам.

Выводы. Клиническая картина анафилаксии и триггерные факторы отличаются у детей разных возрастных групп. В связи с тяжестью и разнообразием клинических симптомов, вероятностью развития повторных эпизодов для врачей любой специальности важным является понимание клинических особенностей и настороженность в отношении анафилаксии с целью своевременного оказания адекватной неотложной помощи и профилактики.

Ключевые слова: анафилаксия у детей, клинические особенности анафилаксии, неотложная помощь при анафилаксии у детей, профилактика

Для цитирования: Хакимова РФ, Зайнетдинова ГМ, Рыжова ГР, Ахметова ФР, Самигуллина КИ, Хакимова МР.

Ретроспективный анализ клинических особенностей анафилаксии у детей различного возраста. *Медицинский совет.* 2025;19(1):133–140. <https://doi.org/10.21518/ms2025-045>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical manifestations of anaphylaxis in children of different age groups: Retrospective study

Rezeda F. Khakimova^{1✉}, khakimova@yandex.ru, Gulnara M. Zainetdinova², Gulnara R. Ryzhova², Farida R. Akhmetova², Karima I. Samigullina¹, Milyausha R. Khakimova¹

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Russia, 420012

² Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia

Abstract

Introduction. Anaphylaxis in children is considered as a serious issue due to severe clinical manifestations and potential adverse outcomes.

Aim. To analyze clinical features and causes of anaphylaxis in children of different age groups.

Materials and methods. We performed a single-center study. Of 3887 children hospitalized in the department of allergology of Republic Children's Hospital from January 2022 to August 2024, 68 children aged 6 months to 18 years who met the criteria for diagnosis of anaphylaxis were included to the study. Clinical findings and allergy testing results of different age groups were evaluated.

Results. In our study, 94.1% of children with anaphylaxis were diagnosed with allergic diseases. Seventy-five percent of those had concomitant allergic asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. Most patients were male (60.3%). Involvement of skin/mucosal tissue (94.1%) and respiratory system (86.8%) was predominant anaphylaxis symptom. The spectrum of clinical manifestations expanded as the child's age increased. Recurrent episodes of anaphylaxis were observed in 26.5% of children. Cow's milk (27.9%) and tree nuts (23.5%) were leading causes of anaphylaxis among food allergens (79.4%). Drugs were estimated

as a probable cause of anaphylaxis in 6 cases (8.8%), insect venom allergy – in 4 cases (5.9%). According to medical records epinephrine was administered in 2 cases.

Conclusion. Clinical manifestations and triggers of anaphylaxis in children differ in various age groups. Due to the severity and variety of clinical symptoms of anaphylaxis, and the risk of recurrent episodes, the awareness concerning signs of anaphylaxis is essential for healthcare professionals to provide acute management and prophylaxis.

Keywords: anaphylaxis in children, clinical features of anaphylaxis, food allergens, acute management of anaphylaxis in children, prophylaxis

For citation: Khakimova RF, Zainetdinova GM, Ryzhova GR, Akhmetova FR, Samigullina KI, Khakimova MR. Clinical manifestations of anaphylaxis in children of different age groups: retrospective study. *Meditinskiy Sovet.* 2025;19(1):133–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-045>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время анафилаксия рассматривается как острая жизнеугрожающая системная реакция гиперчувствительности с потенциальным риском фатального исхода. Согласно отечественным клиническим рекомендациям и зарубежным позиционным документам, анафилаксия может проявляться не только тяжелыми гемодинамическими нарушениями и дыхательными расстройствами: в ряде случаев анафилаксия характеризуется клиническими симптомами со стороны кожи и/или слизистых, желудочно-кишечного тракта без гемодинамических и дыхательных нарушений [1–3].

Данные о распространенности анафилаксии среди детского населения весьма противоречивы, широко варьируют (от 1 до 761 на 100 000 человек в год), отличаются среди городского и сельского населения [4], тем не менее выявляется тенденция к ее росту, а частота анафилаксии, вызванной пищевыми аллергенами, составляет от 1 до 77 на 100 000 детей в год [4–6]. Наряду с этим, отмечается увеличение частоты госпитализаций, связанных с анафилаксией у детей, особенно проживающих в сельских районах [5, 7].

Анафилаксия может проявиться в разные возрастные периоды жизни, однако установлено, что дети в возрасте от 0 до 4 лет наиболее подвержены риску развития тяжелых проявлений анафилаксии, в связи с которой возникает необходимость экстренной госпитализации [8]. Так, по результатам японского исследования, частота анафилаксии по обращаемости в детский медицинский центр Токио в период с марта 2010 г. по март 2017 г. составила 1,3 на 1 000 пациентов (медиана возраста 4,1 года [1,6; 7,8]) [9]. В то же время установлено, что у 26,5–54,0% пациентов с анафилаксией в течение от 1,5 до 25 лет могут наблюдаться повторные эпизоды анафилактических реакций, что представляет собой серьезную проблему [10]. При этом частота повторных эпизодов анафилаксии, причиной которых являлся один и тот же аллерген, составила от 1 до 5 случаев [11].

Причины анафилаксии, в т. ч. фатальной, разнообразны и зависят от многих факторов: возраста, географических различий, особенностей питания. Однако пищевые аллергены являются ведущими причинно-значимыми

триггерами в развитии анафилаксии у детей [11, 12]. Наряду с пищевыми аллергенами, в развитии анафилаксии у детей играют роль лекарственные препараты [13, 14], инсектная аллергия [15]. Кроме того, изучены анафилактические реакции, связанные с вакцинацией м-РНК COVID-19: общий средний показатель анафилаксии составил 12,81 на 10⁶ введенных доз вакцины мРНК COVID-19 детям и подросткам в возрасте 5–17 лет [16].

Изучение факторов риска анафилаксии имеет важное практическое значение. В недавнем систематическом обзоре G. DuToit et al. представлены факторы риска развития анафилаксии, среди которых особое внимание уделено возрасту пациента. Отмечено, что возраст является важным фактором, влияющим на клиническое течение и тяжесть анафилаксии. В связи с этим, чем младше ребенок, тем более сложной является диагностика анафилактических реакций [17]. Вместе с тем подчеркивается, что подростки также относятся к группе повышенного риска анафилаксии не только ввиду поведенческих особенностей, но и сложности контроля своего состояния во время приема пищи вне домашней обстановки. В качестве факторов риска анафилаксии рассматриваются также сопутствующие заболевания, такие как тяжелая аллергическая бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит [18]. Более того, установлено, что у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом в клинической картине анафилаксии преобладают респираторные симптомы в виде одышки и свистящего дыхания по сравнению с детьми без атопических заболеваний, у которых наблюдается более высокая частота гемодинамических нарушений [13, 19, 20].

В последние годы в некоторых регионах России активно проводится изучение распространенности заболеваемости, этиологии и факторов риска развития анафилаксии среди детского населения [21]. Анализ Педиатрического Московского регистра анафилаксии позволил авторам выявить высокую частоту анафилаксии среди детей с острыми аллергическими реакциями. Установлено, что более 1/3 анафилактических реакций наблюдалось в подростковом возрасте, а причинно-значимыми аллергенами, независимо от возраста, являлись пищевые аллергены [22]. В другом исследовании выявлены региональные особенности пищевой анафилаксии среди детей г. Екатеринбурга. Проведенный анализ 2 400 анкет выявил наличие

в анамнезе у 26 (1,08%) детей эпизодов пищевой анафилаксии, причиной которой в 88,7% случаев были пищевые продукты [23].

Следует отметить, что до настоящего времени широкого изучения анафилаксии у детей в Республике Татарстан не проводилось. Значимость данной проблемы была показана нами в 2021 г. в работе, посвященной сравнительной характеристике 8 клинических случаев анафилаксии у детей [24]. Увеличение в последующие годы числа детей с анафилаксией, в т. ч. с крайне тяжелыми вариантами, явилось основанием для проведения исследования.

Цель – провести анализ клинических особенностей анафилаксии у детей различного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование. В течение изученного периода в аллергологическое отделение (стационар круглосуточного и дневного пребывания) ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» за период с января 2022 г. по август 2024 г. по экстренным показаниям либо в плановом порядке госпитализировано 3 887 детей (2022 г. – 1 603; 2023 г. – 1 556; январь – август 2024 г. – 728). В группу исследования нами отбирались пациенты, клиническая история которых соответствовала критериям анафилаксии. Дети, не имевшие клинических проявлений, характерных для анафилаксии, не включались в исследование. Сформирована группа, включавшая 68 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет (мальчиков – 41, девочек – 27), из которых 21 были госпитализированы в стационар экстренно в связи с клиническими проявлениями анафилаксии. Остальные дети поступали в стационар с обострением диагностированного ранее аллергического заболевания для подбора терапии с целью достижения контроля или для верификации диагноза, но имели эпизоды анафилаксии в анамнезе. Возрастная группа от 0 до 3 лет включала 5 детей, от 3 до 7 лет – 19, от 7 до 13 лет – 27, от 13 до 18 лет – 17 детей.

Диагностика аллергических заболеваний осуществлялась в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями и включала проведение общеклинических (лабораторных, инструментальных) и специфических аллергологических (аллергологический анамнез; кожное тестирование с неинфекционными аллергенами скарификационным методом; определение аллерген-специфических иммуноглобулинов E методом иммуноферментного анализа, Immuno Cap, Alex2) методов обследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием IBM SPSS Statistics (27.0). Сравнительный анализ номинальных данных основывался на определении точного критерия Фишера с поправкой Бенджамини – Хохберга. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в исследовании принимался 0,05. Результаты представлены в виде таблиц и графиков.

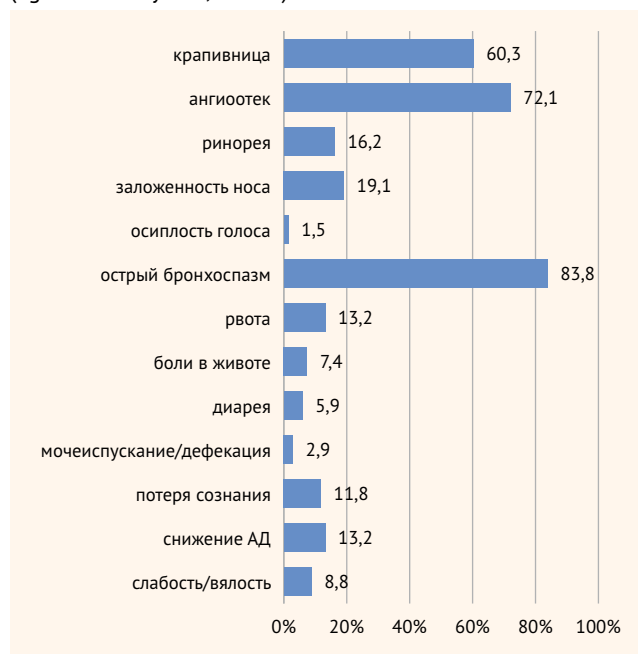
РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 3 887 детей, госпитализированных в аллергологическое отделение в течение изученного периода, 68 (1,7%) имели в анамнезе хотя бы один эпизод анафилаксии. Результаты анализа анамнестических данных показали, что 43 (63,2%) ребенка относились к группе риска по развитию аллергических заболеваний. У 64 (94,1%) пациентов в разные возрастные периоды диагностированы различные аллергические заболевания. При этом преобладали дети с бронхиальной астмой в сочетании с аллергическим ринитом и atopическим дерматитом (48; 75,0%). Второе место по частоте занимала бронхиальная астма в сочетании с аллергическим ринитом (9 случаев; 14,1%), третье – atopический дерматит (5; 7,8%). С меньшей частотой выявлялись аллергический ринит (2; 3,1%), аллергический ринит в сочетании с atopическим дерматитом (3; 4,7%), бронхиальная астма (3; 4,7%) и бронхиальная астма в сочетании с atopическим дерматитом (2; 3,1%). При аллергологическом обследовании у данных пациентов выявлена клинически значимая сенсибилизация к неинфекционным аллергенам (бытовым, пыльцевым, эпидермальным), однако указанные аллергены не являлись причиной развития анафилаксии.

Развитие анафилактических реакций клинически характеризовалось многообразием симптомов, среди которых чаще всего наблюдались затруднение дыхания, уртикарные высыпания и/или ангиоотек различной локализации (рис. 1). Установлена статистически значимо высокая частота крапивницы в группе детей от 3 до 7 лет по сравнению с детьми в возрасте от 13 до 18 лет ($p = 0,024$). Частота заложенности носа была статистически значимо выше у пациентов в возрастной группе от 0 до 3 лет

● **Рисунок 1.** Частота (%) отдельных клинических проявлений анафилаксии у детей (возраст от 0 до 18 лет; $n = 68$)

● **Figure 1.** Clinical symptoms (%) of anaphylaxis in children (aged 0 to 18 years; $n = 68$)



в отличие от детей в возрасте 3–7 лет ($p = 0,008$), 7–13 лет ($p = 0,01$) и 13–18 лет ($p = 0,008$).

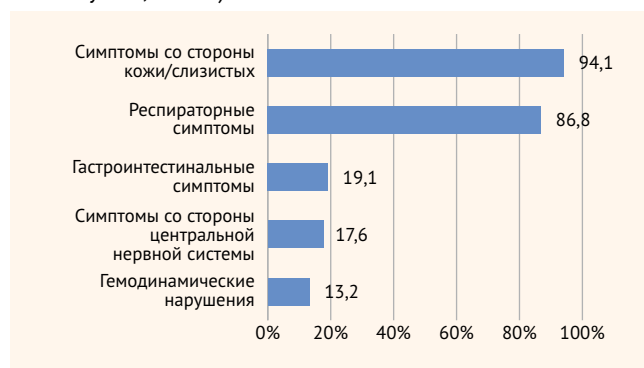
Распределение обсуждаемых симптомов по системам показало, что у 64 (94,1%) детей эпизоды анафилаксии проявлялись симптомами со стороны кожи и слизистых оболочек, у 59 (86,8%) – респираторными симптомами, с меньшей частотой проявлялись гемодинамические, гастроинтестинальные симптомы и поражение центральной нервной системы (рис. 2).

Следует отметить, что преобладание кожных симптомов и/или ангиоотеков, в т. ч. слизистых, и проявления со стороны респираторной системы (нарушение дыхания, острый приступ удушья, заложенность носа, ринорея) в клинической картине анафилактических реакций отмечалось независимо от возраста (табл. 1).

Известно, что понятие «анафилаксия» подразумевает наличие у пациента симптомов одновременно со стороны двух и более систем. Полученные результаты показали, что у 3/4 детей (51; 75,0%) клиническая картина анафилаксии включала проявления со стороны 2 систем, у 14 (20,6%) наблюдались симптомы со стороны 3 систем. В общей группе у 2 детей (2,9%) анафилаксия характеризовалась вовлечением 4 систем, у 1 (1,5%) – клиническими симптомами со стороны 5 систем. Обращает на себя внимание, что сочетание проявлений со стороны

● **Рисунок 2.** Частота (%) клинических проявлений со стороны отдельных систем при анафилаксии у детей (возраст от 0 до 18 лет; $n = 68$)

● **Figure 2.** Clinical manifestations (%) associated with different organ systems in children with anaphylaxis (aged 0 to 18 years; $n = 68$)



кожи/слизистых с симптомами со стороны респираторного тракта преобладали как в группе детей с анафилаксией в целом (45; 66,2%) (табл. 2), так и в отдельных возрастных группах (рис. 3). Кроме того, у детей первых трех возрастных групп данное сочетание клинических проявлений дополнялось гастроинтестинальными симптомами. Возрастные группы детей отличались сочетанием клинических проявлений: более чем у 40% детей в возрасте старше 7 лет клиническая картина анафилаксии характеризовалась значительным многообразием симптомов со стороны разных систем. Анафилактическая реакция, течение которой сопровождалось симптомами со стороны 5 систем, наблюдалась у одного ребенка из возрастной группы 7–13 лет.

Анализ анамнестических данных выявил наличие повторных эпизодов анафилаксии у 18 детей (26,5%), среди которых преобладали дети в возрасте от 7 до 13 лет (9; 50,0%). В возрастной группе от 0 до 3 лет повторная анафилактическая реакция наблюдалась у 1 ребенка (5,5%), в группе от 3–7 лет – у 5 (27,8%), в группе от 13–18 лет – у 3 детей (16,7%).

Показана различная частота причинной значимости пищевых аллергенов в развитии анафилаксии у детей разных возрастных групп ($p = 0,002$). Так, у детей в возрастной группе от 0 до 7 лет частота пищевой аллергии в развитии анафилаксии составила 100%, от 7 до 13 лет – 77,8%, от 13 до 18 лет – 52,9%. Среди пищевых аллергенов наиболее значимыми в развитии анафилаксии у обследованных детей являлись белки коровьего молока (19 детей; 27,9%), орехи (16; 23,5%), рыба (12; 17,6%). При этом с увеличением возраста детей наблюдалось снижение числа случаев анафилаксии, развитие которых связано с продуктами, содержащими куриное яйцо ($p = 0,015$) (табл. 3).

Напротив, рыба и арахис не являлись причиной анафилаксии у детей до 3-летнего возраста, а случаи, связанные с употреблением морепродуктов, зафиксированы только у детей старше 7 лет. Следует отметить, что древесные орехи играли значимую роль в развитии анафилаксии у детей разного возраста.

Изучение этиологических факторов показало, что наиболее частой причиной анафилаксии у детей были пищевые аллергены (54 случая, 79,4%). Лекарственные препараты явились вероятной причиной развития

● **Таблица 1.** Частота клинических симптомов со стороны отдельных органов и систем в зависимости от возраста детей

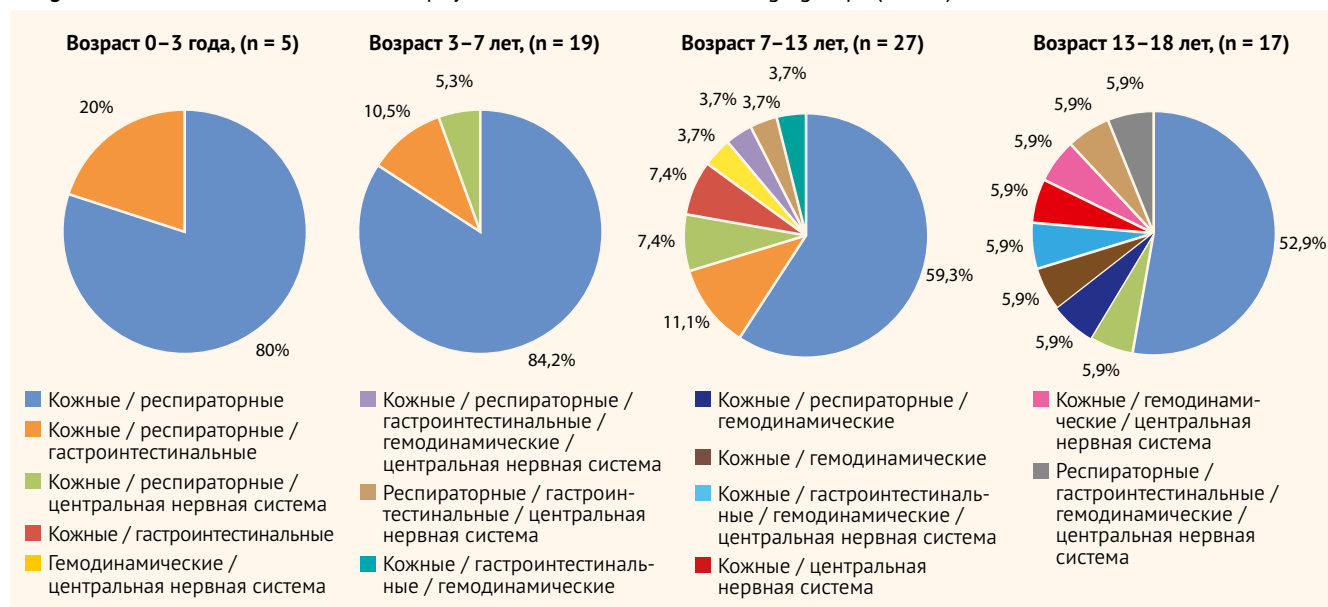
● **Table 1.** Clinical symptoms associated with different organ systems according to children's age

Клинические проявления	Возрастные группы				
	0–18 лет, $n = 68$	0–3 года, $n = 5$	3–7 лет, $n = 19$	7–13 лет, $n = 27$	13–18 лет, $n = 17$
Кожные/слизистые	64 (94,1%)	5 (100,0%)	19 (100%)	25 (92,6%)	15 (83,3%)
Респираторные симптомы	59 (86,8%)	5 (100,0%)	19 (100,0%)	23 (85,2%)	12 (70,6%)
Гастроинтестинальные симптомы	13 (19,1%)	1 (20,0%)	2 (10,5%)	8 (29,6%)	2 (11,8%)
Симптомы со стороны центральной нервной системы	12 (17,6%)	0	1 (5,3%)	5 (18,5%)	6 (35,3%)
Гемодинамические нарушения	9 (13,2%)	0	0	3 (3,6%)	6 (35,3%)

- **Таблица 2.** Частота сочетанных форм клинических проявлений анафилаксии у детей (n = 68, возраст от 0 до 18 лет)
 ● **Table 2.** Combined clinical manifestations of anaphylaxis in children (n = 68, 0–18 years)

Варианты сочетания симптомов со стороны отдельных систем		Число пациентов, абс. (%)
2 системы	Кожные / респираторные	45 (66,2)
	Кожные / желудочно-кишечные	2 (2,9)
	Кожные / гемодинамические	1 (1,5)
	Гемодинамические / центральная нервная система	2 (2,9)
	Кожные / центральная нервная система	1 (1,5)
3 системы	Кожные / респираторные / желудочно-кишечные	6 (8,8)
	Кожные / респираторные / гемодинамические	1 (1,5)
	Кожные / желудочно-кишечные / гемодинамические	1 (1,5)
	Кожные / гемодинамические / центральная нервная система	1 (1,5)
	Кожные / респираторные / центральная нервная система	4 (5,9)
	Респираторные / желудочно-кишечные / центральная нервная система	1 (1,5)
4 системы	Кожные / желудочно-кишечные / гемодинамические / центральная нервная система	1 (1,5)
	Респираторные / желудочно-кишечные / гемодинамические / центральная нервная система	1 (1,5)
5 систем	Кожные / респираторные / желудочно-кишечные / гемодинамические / центральная нервная система	1 (1,5)

- **Рисунок 3.** Клиническая характеристика анафилаксии у детей разных возрастных групп (n = 68)
 ● **Figure 3.** Clinical characteristics of anaphylaxis in children of different age groups (n = 68)



- **Таблица 3.** Частота аллергии к отдельным пищевым аллергенам в развитии анафилаксии у детей разных возрастных групп
 ● **Table 3.** Food allergy as a cause anaphylaxis in children of different age groups

Клинические проявления	Возрастные группы				
	0–18 лет, n = 68	0–3 года, n = 5	3–7 лет, n = 19	7–13 лет, n = 27	13–18 лет, n = 17
Молоко коровье	19 (27,9%),	2 (40,0%)	8 (42,1%)	8 (29,6%)	1 (5,9%)
Древесные орехи	16 (23,5%),	2 (40,0%)	5 (26,3%)	5 (18,5%)	4 (23,5%)
Рыба	12 (17,6%),	0	4 (21,1%)	7 (25,9%)	1 (5,9%)
Куриное яйцо	11 (16,2%),	2 (40,0%)	6 (31,6%)	3 (11,1%)	0
Арахис	4 (5,9%),	0	2 (10,5%)	1 (3,7%)	1 (5,9%)
Морепродукты	2 (2,9%),	0	0	1 (3,7%)	1 (5,9%)

Примечание: у 10 пациентов причиной анафилаксии являлись аллергены более чем из одного источника.

анафилактической реакции у 6 детей (8,8%) старше трех лет. Инсектная аллергия как причина анафилаксии наблюдалась только у детей старшей возрастной группы (4; 5,9%), из них в 75,0% случаев причиной явилась сенсibilизация к яду пчел. У 4 детей (5,9%) причина не была установлена.

Неотложная помощь на догоспитальном этапе, анализ которой проводился на основании данных медицинской документации 28 детей, показал, что двум пациентам из них (возраст 4 года и 13 лет) при оказании неотложной помощи вводился эпинефрин и системный глюкокортикостероид. Одномоментное введение системного глюкокортикостероида и антигистаминного препарата зафиксировано в 10 случаях, только системного глюкокортикостероида – в 11 случаях, пяти пациентам в качестве неотложной помощи введен антигистаминный препарат. В остальных случаях нами не было получено конкретной информации об объеме оказанной медицинской помощи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время анафилаксия является серьезной проблемой здравоохранения во всех странах мира, о чем свидетельствуют результаты эпидемиологических исследований, в которых показано увеличение не только распространенности, но и числа госпитализаций детей в связи тяжелыми случаями анафилаксии [5, 7]. Проведенное нами исследование не является эпидемиологическим, в связи с этим экстраполировать полученные результаты на все детское население Республики Татарстан не представляется возможным. Однако полученные данные позволяют составить клинический портрет ребенка с анафилаксией и определить триггерные факторы, наиболее значимые в развитии анафилактических реакций у детей разного возраста.

Согласно проведенному ретроспективному анализу, частота анафилаксии у детей составила 1,7% случаев, что значительно ниже по сравнению с данными Педиатрического Московского регистра анафилаксии (5,8%) [22]. В изученной группе детей с анафилаксией преобладали мальчики (60,3%), что согласуется с данными Педиатрического Московского регистра анафилаксии [22] и зарубежных исследователей [6, 9, 11, 13]. В отличие от данных отечественных авторов [22] в нашем исследовании большая часть детей (39,7%) относилась к возрастной группе от 7 до 13 лет.

Сравнительный анализ клинических симптомов анафилаксии выявил аналогичные результатам опубликованных исследований [11, 22, 25, 26] данные о преобладании проявлений со стороны кожи/слизистых и респираторного тракта (94,1 и 86,8% соответственно). Ларингеальные симптомы (осиплость или исчезновение голоса, нарушение глотания) считаются недооцененными проявлениями и предикторами тяжелой анафилаксии [27]. Среди включенных в исследование детей только у 1 (1,5%) ребенка двухлетнего возраста, наряду с другими проявлениями, наблюдалась осиплость голоса в сравнении с показателем Педиатрического Московского регистра (34,0% случаев).

Следует отметить, что у 75% детей клиническая картина характеризовалась вовлечением двух систем, у 20,6% – трех систем, что согласуется с данными I. Poziomkowska-Gęsicka et al. [28] и отличается от данных Педиатрического Московского регистра анафилаксии, в котором 56% зарегистрированных детей имели симптомы со стороны четырех и более систем [22].

Изучение этиологических факторов выявило ведущую причинно-значимую роль пищевых аллергенов в развитии анафилаксии у 79,4% детей, что не противоречит результатам других исследований [4, 11–13, 22, 23, 29, 30]. В то же время полученные данные о значении отдельных продуктов отличаются от данных отечественных авторов [22], которые установили этиологическую значимость древесных орехов у 35% детей. По данным нашего исследования, анафилактические реакции чаще возникали при употреблении продуктов, содержащих белки коровьего молока и древесных орехов (27,9% и 23,5% случаев соответственно). Одновременно выявлена тенденция снижения числа случаев анафилаксии, развитие которых связано с продуктами, содержащими куриное яйцо, с увеличением возраста детей.

Лекарственные препараты и яд перепончатокрылых насекомых явились причиной анафилактических реакций у детей старше трех лет, что согласуется с литературными данными [31]. В нашем исследовании инсектная анафилаксия наблюдалась только у детей старшей возрастной группы (4; 5,9%), в то время как по данным Педиатрического Московского регистра – только в группе детей от 3 до 7 лет (9%) [22].

Возможность развития повторных эпизодов пищевой анафилаксии у 79% детей отмечена в предыдущих работах [23]. По результатам нашего исследования наличие в анамнезе повторных эпизодов анафилаксии выявлено у 26,5% детей.

Неоднозначные результаты получены при анализе неотложной помощи, что связано с отсутствием информации в медицинской документации. Введение эпинефрина зафиксировано в двух из 28 случаев, 26 пациентам вводился системный глюкокортикостероид или антигистаминный препарат либо данные препараты вводились одновременно.

ВЫВОДЫ

Клиническая характеристика анафилаксии отличается у детей разных возрастных групп: чем старше ребенок, тем более многолика клиническая картина. В динамике с увеличением возраста ребенка изменяется спектр причинно-значимых триггерных факторов анафилактических реакций. В связи с тяжестью и разнообразием клинических симптомов, вероятностью развития повторных эпизодов для врачей любой специальности важным является понимание клинических особенностей и настороженность в отношении анафилаксии с целью своевременного оказания адекватной неотложной помощи и профилактики. 

Поступила / Received 30.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025
Принята в печать / Accepted 17.02.2025

Список литературы / References

- Астафьева НГ, Баялиева АЖ, Заболотских ИБ, Ильина НИ, Куликов АВ, Латышева ТВ и др. Анафилактический шок: клинические рекомендации. 2020. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/263_1
- Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S et al. World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance. 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100472>.
- Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH et al. EAAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357–377. <https://doi.org/10.1111/all.15032>.
- Sakai-Bizmark R, Friedlander SMI, Oshima K, Webber EJ, Mena LA, Marr EH et al. Urban/rural residence effect on emergency department visits arising from food-induced anaphylaxis. *Allergol Int*. 2019;68(3):316–320. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.12.007>.
- Gurkha D, Podolsky R, Sethuraman U, Levasseur K. Comparison of anaphylaxis epidemiology between urban and suburban pediatric emergency departments. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):85. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-03898-2>.
- Wang Y, Allen KJ, Suaini NHA, McWilliam V, Peters RL, Koptin JJ. The global incidence and prevalence of anaphylaxis in children in the general population: A systematic review. *Allergy*. 2019;74(6):1063–1080. <https://doi.org/10.1111/all.13732>.
- Jimenez-Garcia R, Lopez-de-Andres A, Hernandez-Barrera V, Zamorano-Leon JJ, Cuadrado-Corralles N, De Miguel-Diez J et al. Hospitalizations for Food-Induced Anaphylaxis Between 2016 and 2021: Population-Based Epidemiologic Study. *JMIR Public Health Surveill*. 2024;10:e57340. <https://doi.org/10.2196/57340>.
- Mullins RJ, Dear KBG, Tang MLK. Time trends in Australian hospital anaphylaxis admissions in 1998–1999 to 2011–2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(2):367–375. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.009>.
- Ikegawa K, Morikawa E, Nigo A, Hataya H, Akasawa A. Epidemiology of anaphylaxis and biphasic reaction in Japanese children. *Acute Med Surg*. 2021;8(1):e688. <https://doi.org/10.1002/ams2.688>.
- Tejedor-Alonso MA, Moro-Moro M, Múgica-García MV. Epidemiology of Anaphylaxis: Contributions From the Last 10 Years. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2015;25(3):163–175. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26182682>.
- Başkaya N, Ertuğrul A, Esenboğa S, Özmen S. Different age groups present different clinics in anaphylaxis with children: one size does not fit all children. *Türk J Med Sci*. 2023;53(2):495–503. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5609>.
- Matias J, Gaspar A, Borrego LM, Piedade S, Pires G, Arede C et al. Tree Nuts Anaphylaxis in Preschool Age Children. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52(4):182. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.128>.
- Wong-Onta N, Sawatchai A, Kanchongkittiphon W, Manuyakorn W. Anaphylaxis in children: Effect of age and atopic status. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2024. <https://doi.org/10.12932/AP-310723-1664>.
- Bianchi A, Valluzzi R, Crisafulli G, Bottai P, Caimmi S, Franceschini F et al. Drug-Induced Anaphylaxis in Children. *Biomedicines*. 2024;12(3):527. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030527>.
- Worm M, Cichocka-Jarosz E, Ruëff F, Spindler T, Köhli A, Trück J et al. Age- and Elicitor-Dependent Characterization of Hymenoptera Venom-Induced Anaphylaxis in Children and Adolescents. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(1):69–78. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.08.036>.
- Maltezou HC, Hatziantoniou S, Theodoridou K, Vasileiou K, Anastassopoulou C, Tsakris A. Anaphylaxis rates following mRNA COVID-19 vaccination in children and adolescents: Analysis of data reported to EudraVigilance. *Vaccine*. 2023;41(14):2382–2386. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.067>.
- DuToit G, Smith P, Muraro A, Fox AT, Roberts G, Ring J et al. Identifying patients at risk of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2024;17(6):100904. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100904>.
- Dubus JC, Lê MS, Vitte J, Minodier P, Boutin A, Carsin A et al. Use of epinephrine in emergency department depends on anaphylaxis severity in children. *Eur J Pediatr*. 2019;178(1):69–75. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3246-3>.
- Leung ASY, Li RMY, Au AWS, Rosa Duque JS, Ho PK, Chua GT et al. Changing pattern of pediatric anaphylaxis in Hong Kong, 2010–2019. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(1):e13685. <https://doi.org/10.1111/pai.13685>.
- De Miguel-Diez J, Lopez-de-Andres A, Caballero-Segura FJ, Jimenez-Garcia R, Hernández-Barrera V, Carabantes-Alarcon D et al. Trends and hospital outcomes in hospital admissions for anaphylaxis in children with and without asthma in Spain (2016–2021). *J Clin Med*. 2023;12(19):e387. <https://doi.org/10.3390/jcm12196387>.
- Пампура АН, Есакова НВ. Анафилаксия у детей: проблемы и пути их решения. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):5–10. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10>.
- Pampura AN, Esakova NV. Anaphylaxis in children: problems and solutions. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-5-10>.
- Пампура АН, Есакова НВ, Зимин СБ, Ковтун ЕИ, Кара ЮО, Бусова ЕС и др. Причины и клинические симптомы анафилактических реакций у детей: внедрение в клиническую практику первого в Российской Федерации Педиатрического Московского регистра анафилаксии. *Российский аллергологический журнал*. 2024;21(2):203–215. <https://doi.org/10.36691/RIA16907>.
- Pampura AN, Esakova NV, Zimin SB, Kovtun EI, Kara YO, Busova ES et al. Causes and clinical symptoms of anaphylactic reactions in children: implementation into clinical practice of the first Pediatric Moscow Anaphylaxis Registry in the Russian Federation. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(2):203–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA16907>.
- Лепешкова ТС. Анализ распространенности пищевой гиперчувствительности и пищевой анафилаксии в детской популяции г. Екатеринбурга. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):46–54. <https://doi.org/10.36691/RIA1427>.
- Lepeshkova TS. Analysis of the prevalence of food hypersensitivity and food anaphylaxis in the children's population of Ekaterinburg. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):46–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RIA1427>.
- Хакимова РФ, Зайнетдинова ГМ, Курмаева НШ, Серебрякова ОА. Анализ клинических случаев анафилаксии у детей. *Практическая медицина*. 2021;19(6):69–72. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-69-72>.
- Khakimova RF, Zaynetdinova GM, Kurmaeva NSh, Serebryakova OA. Analysis of clinical cases of anaphylaxis in children. *Practical Medicine*. 2021;19(6):69–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2021-6-69-72>.
- Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(5):995–1005. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2019.06.005>.
- Pouessel G, Jean-Bart C, Deschilde A, Van der Brempt X, Tanno LK, Beaumont P et al. Food-induced anaphylaxis in infancy compared to preschool age: A retrospective analysis. *Clin Exp Allergy*. 2020;50(1):74–81. <https://doi.org/10.1111/cea.13519>.
- Aydogan M, Topal E, Yakıcı N, Acar HC, Demirkale ZH, Arga M et al. Food-induced anaphylaxis in early childhood and factors associated with its severity. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(5):135–144. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210051>.
- Poziomkowska-Gesicka I, Kurek M. Clinical Manifestations and Causes of Anaphylaxis. Analysis of 382 cases from the anaphylaxis registry in west pomerania province in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(8):2787. <https://doi.org/10.3390/ijerph17082787>.
- Gaspar Â, Santos N, Faria E, Pereira AM, Gomes E, Câmara R et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The Portuguese Anaphylaxis Registry. Sampson H, editor. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(6):1278–1286. <https://doi.org/10.1111/pai.13511>.
- Nunes FA, Zanini F, Braga CDS, Da Silva AL, Fernandes FR, Solé D et al. Incidence, triggering factors, symptoms, and treatment of anaphylaxis in a pediatric hospital. *World Allergy Organ J*. 2022;15(9):100689. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100689>.
- Yu JE, Lin RY. The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366–374. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8503-x>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Р.Ф. Хакимова

Концепция и дизайн исследования – Р.Ф. Хакимова, Г.М. Зайнетдинова

Написание текста – Р.Ф. Хакимова, М.Р. Хакимова

Сбор и обработка материала – Р.Ф. Хакимова, Г.М. Зайнетдинова, Г.Р. Рыжова, Ф.Р. Ахметова, К.И. Самигуллина, М.Р. Хакимова

Обзор литературы – Р.Ф. Хакимова, К.И. Самигуллина

Анализ материала – Р.Ф. Хакимова, Г.М. Зайнетдинова, М.Р. Хакимова

Статистическая обработка – М.Р. Хакимова

Редактирование – Р.Ф. Хакимова

Утверждение окончательного материала статьи – Р.Ф. Хакимова, Г.М. Зайнетдинова

Contribution of authors:*Concept of the article* – Rezeda F. Khakimova*Study concept and design* – Rezeda F. Khakimova, Gulnara M. Zainetdinova*Text development* – Rezeda F. Khakimova, Milyausha R. Khakimova*Collection and processing of material* – Rezeda F. Khakimova, Gulnara M. Zainetdinova, Gulnara R. Ryzhova, Farida R. Akhmetova, Karima I. Samigullina*Literature review* – Rezeda F. Khakimova, Karima I. Samigullina*Material analysis* – Rezeda F. Khakimova, Gulnara M. Zainetdinova, Milyausha R. Khakimova*Statistical processing* – Milyausha R. Khakimova*Editing* – Rezeda F. Khakimova*Approval of the final version of the article* – Rezeda F. Khakimova, Gulnara M. Zainetdinova**Информация об авторах:****Хакимова Резеда Фидайловна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>; khakimova@yandex.ru**Зайнетдинова Гульнара Мукарьямовна**, к.м.н., заведующая аллергологическим отделением, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0003-3573-244X>; Gulnara-z@rambler.ru**Рыжова Гульнара Ринатовна**, врач – аллерголог-иммунолог аллергологического отделения, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0000-0003-1971-1489>; gulnara_g84@mail.ru**Ахметова Фарида Радиковна**, врач – аллерголог-иммунолог аллергологического отделения, Детская республиканская клиническая больница; 420011, Россия, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; <https://orcid.org/0009-0005-4420-9441>; akhmetova-farida@list.ru**Самигуллина Карима Ильдаровна**, студент лечебного факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0000-1176-3159>; ildarovna_karima@mail.ru**Хакимова Милляуша Рашитовна**, ассистент кафедры клинической иммунологии с аллергологией, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>; mileushe7@gmail.com**Information about the authors:****Rezeda F. Khakimova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Russia, 420012; <https://orcid.org/0000-0003-0754-9605>; khakimova@yandex.ru**Gulnara M. Zainetdinova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Allergology Department, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3573-244X>; Gulnara-z@rambler.ru**Gulnara R. Ryzhova**, Allergist-Immunologist at the Department of Allergology, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1971-1489>; gulnara_g84@mail.ru**Farida R. Akhmetova**, Allergist-Immunologist at the Department of Allergology, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract St., Kazan, 420138, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4420-9441>; akhmetova-farida@list.ru**Karima I. Samigullina**, Student of the Faculty of Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Russia, 420012; <https://orcid.org/0009-0000-1176-3159>; ildarovna_karima@mail.ru**Milyausha R. Khakimova**, Assistant Professor of Clinical Immunology and Allergology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Russia, 420012; <https://orcid.org/0000-0002-3533-2596>; mileushe7@gmail.com

Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей и подростков из социальных групп риска (обзор и комментарии)

Е.С. Овсянкина¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Л.В. Панова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Туберкулез как социально значимое заболевание является важнейшей медико-социальной проблемой современности, в т. ч. и в нашей стране. Особого внимания требуют дети и подростки из социальных групп риска. Подчеркивается высокая значимость влияния социальных факторов (уровень жизни и социальной защищенности семей, доступность и эффективность предоставления населению медицинской помощи, степень санитарной грамотности и культуры граждан, миграционные процессы) на заболеваемость туберкулезом органов дыхания (ТОД) детей и подростков. Особое внимание уделено причинам инфицированности МБТ и заболевания туберкулезом детей и подростков, проживающих в новых российских регионах: высокая вероятность неидентифицированного контакта с больным туберкулезом, нередко антисанитарные условия проживания, скученность, стресс. Уровень медицинского обслуживания и противотуберкулезных мероприятий, проводимых в данной группе социального риска, является недостаточным по объективным и субъективным причинам. Цель настоящего обзора определена необходимостью систематизировать знания об иммунодиагностике туберкулезной инфекции в социальных группах риска детей и подростков, представить основные директивные документы и комментарий по этому вопросу для фтизиатров и педиатров с учетом междисциплинарного взаимодействия. Проведен анализ и систематизированы материалы действующих директивных, методических документов, статей, в которых представлено понятие о социальных группах риска, отражены подходы к применению кожных иммунологических тестов и лабораторных диагностических тестов, основанных на высвобождении Т-лимфоцитами *in vitro* ИФН-γ (IGRA-тесты) при массовом и выборочном скринингах в разных социальных группах риска детей и подростков. Представлены нестандартные ситуации по применению иммунодиагностики в социальных группах риска.

Ключевые слова: туберкулез, выявление, диагностика, социальные группы риска, дети, подростки, директивные документы, междисциплинарное взаимодействие

Благодарности. Работа выполнена на бюджетной основе в рамках НИР ФГБНУ «ЦНИИТ» «Новые подходы к диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания у детей и подростков».

Для цитирования: Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН. Иммунодиагностика туберкулезной инфекции у детей и подростков из социальных групп риска (обзор и комментарии). *Медицинский совет.* 2025;19(1):141–148. <https://doi.org/10.21518/ms2025-074>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Immunodiagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents from socially vulnerable groups (review and comments)

Elena S. Ovsyankina¹, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Lyudmila V. Panova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Central TB Research Institute; 2, Yauzskaja Alleja St., Moscow, 107564, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Tuberculosis as a socially significant disease is the most important medical and social problem of the modern world, including our country. Children and adolescents from socially vulnerable groups require special attention. The high significance of the impact of social factors (standard of living and social protection of families, availability and effectiveness of medical care to the population, the degree of health literacy and cultural competence, migration processes) on the incidence of respiratory tuberculosis in children and adolescents is stressed. Particular attention is paid to the causes of MBT infection and tuberculosis

in children and adolescents residing in new Russian regions: high probability of unidentified contact with a tuberculosis patient, often unsanitary living conditions, overcrowding, stress. The level of medical care and anti-tuberculosis measures carried out in these socially vulnerable groups is insufficient due to personal and impersonal reasons. This review is aimed to systematize knowledge about immunodiagnosics of tuberculosis infection in socially vulnerable groups of children and adolescents, to present the principal directive documents and comments on this issue for phthisiologists and paediatricians, taking into account interdisciplinary interaction. We conducted the analysis and systematization of data from current directive, methodological documents, articles, which present the concept of socially vulnerable groups, reflect approaches to the use of skin immunological tests and laboratory diagnostic tests based on the *in vitro* interferon gamma (IFN- γ) release by T-lymphocytes (IGRA tests) in mass-scale and selective screening in different socially vulnerable groups of children and adolescents. Non-routine situations on the use of immunodiagnosics in socially vulnerable groups are presented.

Keywords: tuberculosis, detection, diagnostics, socially vulnerable groups, children, adolescents, directive documents, interdisciplinary interaction

Acknowledgements. The work has been state-subsidized within the framework of the research of the Central Research Institute of Tuberculosis FGBNU: "New approaches to the diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis in children and adolescents".

For citation: Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. Immunodiagnosis of tuberculosis infection in children and adolescents from socially vulnerable groups (review and comments). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):141–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-074>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез относится к группе социально значимых заболеваний и, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остается важнейшей медико-социальной проблемой современности. Несмотря на то что в борьбе с туберкулезом в нашей стране отмечается определенный прогресс, тем не менее обширная география нашей страны, неоднородность территории, в т. ч. климатическая, социально-экономическая и др., существенно влияют на эпидемиологическую ситуацию по этой инфекции, в т. ч. среди детей и подростков [1–4]. Туберкулез во всем мире – проблема и медицинская, и важный предиктор социальных проблем. Проблема туберкулеза как социально значимого заболевания остается актуальной и для здравоохранения России. Социальные группы риска имеют особое значение в росте эндемии туберкулеза. Так, в начале 90-х гг. в условиях социально-экономического кризиса значительно увеличилась их доля в обществе, что нашло отражение в динамике регистрируемой заболеваемости после 1991 г.: достоверное увеличение заболеваемости после экономических кризисов 1991, 1994 и 1998 гг. [4–6]. В Европейском регионе ВОЗ Россия является страной, где в последние годы наблюдается стабильное снижение заболеваемости и смертности от туберкулеза, что во многом обусловлено последовательной реализацией федеральных программ по борьбе с этим заболеванием.

В то же время туберкулез продолжает оставаться в России сложной и непреодоленной медицинской и социальной проблемой. На эпидемическую ситуацию влияют такие разнообразные по своему характеру факторы, как уровень социально-экономического развития страны, уровень жизни и социальной защищенности ее населения, доступность и эффективность предоставления населению медицинской помощи, степень санитарной грамотности и культуры граждан, миграционные процессы, в т. ч. обусловленные СВО, и некоторые другие [4, 7, 8]. Подчеркивается высокая значимость влияния социальных факторов на заболеваемость

туберкулезом органов дыхания (ТОД) у детей и подростков [9, 1–13]. Систематический обзор (29 работ) для исследования тестов и клинических результатов, с помощью которых можно наилучшим образом определять лиц с риском развития туберкулеза, свидетельствует о прогностической ценности тестов IGRA (пробы на высвобождение интерферона-гамма) и туберкулиновой кожной пробы (ТКП). ТКП и IGRA-тесты – основные тесты, используемые в настоящее время для диагностики латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) в мировой практике [14–19]. Однако применение этих тестов с учетом их разнообразия и отношения пациентов к профилактическим противотуберкулезным мероприятиям в социальных группах риска по развитию туберкулеза требует индивидуального подхода и междисциплинарного взаимодействия педиатров и фтизиатров. Спектр негативных социальных факторов риска развития туберкулеза оказывается шире, чем явные и очевидные формы семейного неблагополучия, которые традиционно отражаются такими понятиями, как «социально дезадаптированная» или «асоциальная семья» [9]. В этой связи трудно определить единый подход к проведению иммунодиагностики туберкулеза в этой группе детей и подростков, ориентируясь только на социальные проблемы.

Задача обзора и комментариев – систематизировать и совершенствовать знания об иммунодиагностике в социальных группах риска развития туберкулезной инфекции у детей и подростков, представить основные директивные документы и комментарий по этому вопросу для фтизиатров и педиатров с учетом междисциплинарного взаимодействия.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ и систематизированы материалы действующих директивных, методических документов, статей, в которых представлено понятие о социальных группах риска, отражены подходы к применению кожных иммунологических тестов и лабораторных диагностических тестов *in vitro*, основанных на высвобождении

Т-лимфоцитами ИФН-γ (IGRA-тесты) при массовом и выборочном скрининге в разных социальных группах риска. Представлены нестандартные ситуации по применению иммунодиагностики в социальных группах риска.

ПОНЯТИЕ О СОЦИАЛЬНЫХ ГРУППАХ РИСКА РАЗВИТИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Как социальные группы риска следует рассматривать следующие категории пациентов:

1. Дети и подростки из социопатических семей (семьи алкоголиков, наркоманов; семьи лиц, пребывавших в местах лишения свободы). Социальная дезадаптация родителей и часто встречающееся девиантное поведение самих детей и подростков в этих семьях сочетаются с низкой санитарной грамотностью и, соответственно, с негативным отношением к существующим плановым противотуберкулезным мероприятиям и неадекватным отношением к собственному здоровью. Фактором риска развития туберкулеза у детей является наличие семейного стресса в связи с вредными привычками родителей, что создает психологические проблемы в семье. Все это приводит к позднему выявлению заболевания из-за несвоевременного обращения за медицинской помощью даже при наличии клинических признаков болезни [2, 4].

2. Дети и подростки из семей медико-социального риска (семьи малообеспеченные, инвалидов; дети, проживающие в семьях опекунов; дети юных матерей). Факторы медико-социального риска рассматриваются в контексте их влияния на развитие заболевания в условиях контакта с больным туберкулезом. Сами по себе условия жизни при соблюдении санитарно-гигиенических норм и отсутствии источника инфекции не имеют решающего значения для развития заболевания [20].

3. Дети и подростки, оставшиеся без попечения родителей, проживающие в учреждениях социального типа (воспитанники интернатных учреждений, детских домов); лица БОМЖ (приюты, приемники-распределители для несовершеннолетних).

Отмечается, что дети продолжают общаться с родственниками, находясь в приютах и детских домах, нередко возвращаются на выходные в свою «микросоциальную среду». Родственников и знакомых не обследуют при выявлении туберкулеза у ребенка, т. к. они не являются его законными представителями и «исчезают» при госпитализации ребенка в противотуберкулезный стационар [21, 22].

4. Дети из семей вынужденных переселенцев, мигрантов. В этой группе особое внимание требуют новые регионы РФ. Основной причиной инфицированности МБТ и заболевания туберкулезом у детей и подростков, проживающих в новых российских регионах, является воздействие на организм ряда неблагоприятных факторов риска возникновения туберкулеза, включая высокую вероятность неидентифицированного контакта с больным туберкулезом: нередко антисанитарные условия проживания, в т. ч. в условиях СВО, скученность, стресс. Уровень медицинского обслуживания и противотуберкулезных мероприятий, проводимых

в данной группе социального риска, является недостаточным по объективным и субъективным причинам [23, 24].

Часто эти категории пациентов из социальных групп риска взаимно отягощают друг друга и увеличивают вероятность реализации фактора развития туберкулеза в условиях контакта с больным туберкулезом, также велика вероятность эндогенной реактивации инфекции.

ИММУНОДИАГНОСТИКА – ОСНОВНОЙ МЕТОД ВЫЯВЛЕНИЯ (СКРИНИНГ) ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ/ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Метод иммунодиагностики основан на выявлении гиперчувствительности замедленного типа в ответ на присутствие микобактерий в организме [25–27].

Выбор иммунологического препарата для обследования и кратность его проведения зависят от возраста пациента, наличия факторов, определяющих принадлежность к группе риска по развитию туберкулезной инфекции/туберкулеза, отношения родителей/законных представителей к проведению иммунологических тестов на туберкулезную инфекцию и представлены в директивных документах.

С 01.09.2017 г. в соответствии с приказом МЗ РФ №124-н от 21.03.2017 г. иммунологическая диагностика проводится с применением специфических диагностических тестов: проба Манту (детям с 12 мес. до 7 лет включительно) и проба с препаратом-аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) Диаскинтест® – детям с 8 до 14 лет и подросткам с 15 до 17 лет¹.

При наличии противопоказаний (по решению ВК) и отказе родителей от кожных проб, подтвержденном в письменном виде, на коммерческой основе могут использоваться лабораторные диагностические тесты: ТиграТест® TB (Россия), ИГРА ТБ (Россия), QuantiFERON-TB®Gold, T-SPOT.TB (Великобритания), основанные на высвобождении Т-лимфоцитами ИФН-γ (IGRA-тесты) [28, 29].

В социальных группах риска, как и в целом среди детей и подростков, директивные документы определяют несколько подходов к проведению иммунодиагностики. Скрининг предполагает активное выявление заболевания при плановом обследовании здорового населения (массовый скрининг) и лиц из групп риска по заболеванию туберкулезом (выборочный скрининг): лица, состоящие на учете в ПТД, в поликлиниках с различной соматической патологией и проживающие в социально проблемных семьях [28].

1. Массовый скрининг играет определяющую роль в формировании групп риска по туберкулезу и раннем выявлении заболевания. Ежегодное проведение иммунологических кожных тестов предусмотрено в детских и подростковых коллективах для организованного контингента. Для неорганизованных – в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП). Такой подход к иммунодиагностике позволяет формировать группы риска и выявлять заболевание независимо от социального статуса семьи, в которой проживают дети и подростки

¹ Приказ Минздрава РФ от 21.03.2017 г. №124Н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=381399>.

(социопатические, медико-социального риска), т. к. организация мероприятия и контроль над его проведением в детских учреждениях осуществляются в соответствии с директивными документами, определяющими роль в их проведении учреждений ПМСП [28, 29].

2. Выборочный скрининг – скрининг в социальных группах повышенного риска заболевания туберкулезом проводится:

- воспитанникам интернатных учреждений, домов ребенка, детских домов и других учреждений социального типа при оформлении в учреждение и в течение первых 2 лет пребывания в учреждении 2 раза в год;
- состоящим на учете в психоневрологических и наркологических диспансерах – 2 раза в год;
- несовершеннолетним подследственным, содержащимся в следственных изоляторах, и осужденным, содержащимся в исправительных учреждениях, – 2 раза в год;
- несовершеннолетним правонарушителям, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений (в течение первых 2 лет после освобождения 2 раза в год, далее 1 раз в год);
- детям и подросткам из социальных групп риска, не имеющим медицинской документации и направленным в учреждения социального типа из приемников распределителей для несовершеннолетних, приютов – 2 раза в год в течение 2 лет при непрерывном медицинском наблюдении, далее – 1 раз в год;
- детям и подросткам, состоящим на учете у фтизиатра в группах риска (IV, VI ГДН) – 2 раза в год и по индивидуальным показаниям с учетом результатов диспансерного наблюдения в ПТД.

Алгоритм проведения массового и выборочного скрининга в социальных группах риска детей и подростков представлен на рисунке.

Для повышения эффективности как массового, так и выборочного скрининга в социальных группах пациентов важно междисциплинарное взаимодействие:

■ Контроль за полным охватом пробами этих детей и подростков в детских и подростковых коллективах и учреждениях ПМСП.

Санитарно-просветительная работа в случаях отказа родителей/законных представителей от проведения иммунодиагностики. В клинических рекомендациях «Латентная туберкулезная инфекция» представлен раздел «Алгоритм ведения детей, поступающих (посещающих) в образовательные учреждения, в случае отказа от иммунодиагностики».

Целесообразно расширить алгоритм обследования (показания, сроки проведения) с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) детей из групп риска, в т. ч. социальных, не только при положительной пробе с АТР, а также при изменении кожных иммунологических тестов в динамике [30].

■ Передача информации в учреждения ПМСП из ПТД о состоящих на учете в IV и VI ГДН и плане проведения им иммунодиагностики в ПТД.

■ Отбор пациентов на консультацию фтизиатра по результатам скрининга и контроль за результатами обследования в противотуберкулезном учреждении. Дети и подростки из социальных групп риска подлежат обследованию у фтизиатра при изменении реакции на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л в соответствии с общими положениями, инфильтрат размером 15–16 мм расценивается как гиперергическая реакция, а также при сомнительной и положительной реакции любого размера на пробу с АТР (Диаскинтест®). Наблюдение в ПТД проводится по VI (А) группе диспансерного наблюдения (ГДН) [28].

■ Важны полное обследование на туберкулез и консультация фтизиатра при оформлении детей и подростков в интернатные и социальные учреждения с учетом высокой вероятности неидентифицированного контакта в семьях с социальными проблемами и дефектами проведения плановых скрининговых обследований с применением кожных иммунологических тестов. Наш опыт научной и практической работы свидетельствует о том, что

- **Рисунок.** Алгоритм иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей/подростков из социальных групп риска
- **Figure.** Algorithm for immunodiagnosis of tuberculosis infection in children/adolescents from socially vulnerable groups



* Иммунодиагностика проводится в соответствии с Приказом МЗ РФ №124-н от 21.03.2017 г., клиническими рекомендациями «Туберкулез у детей» 2024 г. [28], клиническими рекомендациями «Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях» 2021 г. [29]. ** Обследование проводится в соответствии с Приказом МЗ РФ от 21 февраля 2022 г. №94-н.

в ряде случаев остается важным одновременное применение кожных иммунологических тестов (ПМ и проба с АТР) фтизиатрами. Такой подход важен прежде всего при наличии клинических и рентгенологических признаков заболевания, сходных с таковыми при туберкулезе [31, 32].

НЕСТАНДАРТНЫЕ СИТУАЦИИ ПО ИММУНОДИАГНОСТИКЕ В СОЦИАЛЬНЫХ ГРУППАХ РИСКА

Мигранты – беженцы и переселенцы из приграничных районов СВО, новых территорий РФ

Экстремальные условия формирования эпидемической ситуации по туберкулезу вследствие возникшего чрезвычайного положения в приграничных регионах страны и новых регионах РФ обусловили не только снижение темпов ее стабилизации, но и повышение заболеваемости туберкулезом как основного социально значимого заболевания. В такой ситуации нельзя не согласиться с мнением экспертов ВОЗ, которые ключевым направлением в улучшении эпидемиологической ситуации определили выявление случаев туберкулеза у детей. Решающее значение при этом имеет своевременное выявление, диагностика и лечение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Не надо забывать и об отсроченном развитии туберкулеза: его выявление происходит не только во время первичного осмотра при оформлении статуса беженца, но и через несколько лет после переезда в субъекты РФ, т. к. значительная часть этих людей уже инфицированы микобактерией туберкулеза. Необходимы организация медицинского контроля над новыми гражданами России, включение их в национальную программу противотуберкулезных мероприятий. Треть живущих в России иностранных граждан – это женщины, а каждый восьмой мигрант – ребенок. Ожидается ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу у детей из-за выросшей миграции населения из страны с неблагоприятной эпидемической ситуацией по туберкулезу – Украины [23, 24, 33].

Приказом МЗ РФ от 21 февраля 2022 г. №94н регламентировано проведение медицинских осмотров в группах риска по туберкулезу – иностранных граждан или лиц без гражданства с применением новых методов обследования. Что касается методов выявления туберкулеза, то изменения предусматривали расширенное применение АТР Диаскинтест® у всех детей и подростков². Использование иммунологических методов обследования, прежде всего рекомбинантного препарата АТР (Диаскинтест®), является целесообразным при формировании группы риска среди детей и подростков с целью раннего выявления туберкулезной инфекции в семьях мигрантов. ВОЗ в своих директивных документах по результатам обсуждения

группой экспертов определила, что в настоящее время одним из наиболее чувствительных тестов для измерения клеточно-опосредованного иммунологического ответа с целью выявления инфицирования является Диаскинтест® («Генериум», РФ) [29]. Проба с АТР является методом мониторинга латентной туберкулезной инфекции, поскольку адекватно отражает риск клинической манифестации туберкулеза [34–36].

Медицинское освидетельствование включает следующие медицинские исследования и осмотры врачами-специалистами:

- иммунодиагностика с применением пробы Манту с 2 ППД-Л в стандартном разведении (для иностранных граждан или лиц без гражданства в возрасте от 12 мес. до 7 лет включительно);
- иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или по желанию гражданина *in vitro* тесты, основанные на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона (для иностранных граждан или лиц без гражданства в возрасте от 8 до 14 лет включительно), но высокая стоимость и ограниченная доступность при недостаточных ресурсах не позволяют использовать их в полном объеме [24, 37, 38];
- иммунодиагностика с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении или рентгенологическое исследование органов грудной клетки или флюорография легких (для иностранных граждан или лиц без гражданства в возрасте от 15 до 17 лет включительно);
- осмотр врачом-фтизиатром (в целях установления наличия (отсутствия) инфекционного заболевания).

При проведении медицинского освидетельствования учитываются результаты ранее проведенных обследований на территории Российской Федерации. Что касается детей и подростков, то для этой категории пациентов применимы клинические рекомендации «Туберкулез у детей» [24] по проведению (не позднее одного года) осмотров, диспансеризации, иных медицинских осмотров и медицинских освидетельствований, подтвержденных медицинскими документами, в т. ч. полученными путем электронного обмена между медицинскими организациями, за исключением случаев выявления у иностранного гражданина или лица без гражданства симптомов и синдромов заболеваний, свидетельствующих о наличии медицинских показаний для повторного проведения исследований и иных медицинских мероприятий в рамках медицинского освидетельствования. Медицинское заключение действительно в течение 12 мес. с даты выдачи³.

В целом имеющаяся нормативно-правовая база по выявлению туберкулеза в группах риска – мигранты/детское население может обеспечить проведение контролируемых противоэпидемических мероприятий при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации. Однако следует учитывать, что невозможно исключить кумулятивные потери в ходе иммунодиагностики

² Приказ МЗ РФ от 21 февраля 2022 г. №94н «О внесении изменений в Порядок проведения медицинского освидетельствования, включая проведение химико-токсикологических исследований наличия в организме иностранного гражданина или лица без гражданства наркотических средств или психотропных веществ либо новых потенциально опасных психоактивных веществ и их метаболитов, на наличие или отсутствие у иностранного гражданина или лица без гражданства инфекционных заболеваний, представляющих опасность для окружающих, и заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19 ноября 2021 г. №1079н. Режим доступа: <https://www.law.ru/npd/doc/docid/728247526/modid/99>.

³ Там же.

туберкулеза и их основные причины: медицинские отводы, отказы законных представителей детей, незавершенная консультация врача-фтизиатра, карантин.

ВАЖНО! Результаты кожных иммунологических тестов в динамике могут быть маркером неидентифицированного контакта с больным туберкулезом. Целенаправленное обследование окружения детей и подростков с изменениями чувствительности по кожным иммунологическим тестам – один из путей выявления источника инфекции среди взрослых [39].

Как особую ситуацию следует рассматривать обращение за медицинской помощью лиц из социальных групп риска с признаками воспалительных заболеваний органов дыхания, сходными с таковыми при туберкулезе, а также изменения в других органах и системах, которые не позволяют исключить туберкулез

С нашей точки зрения, целесообразно в этой ситуации проводить скрининг на туберкулез, если он не проводился в течение прошедших 6 мес. Это не противоречит условиям обследования на туберкулез в организациях ПМСП лиц из социальных групп риска, представленных в приказе МЗ РФ от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» (дети из числа мигрантов, беженцев, вынужденных переселенцев; проживающие в организациях социального обслуживания). Следует учитывать, что развитие заболевания может быть отсрочено по времени от 1 до 5 лет, поэтому при сборе анамнеза следует учитывать время переезда из неблагополучной территории и возможность неидентифицированного контакта. В этот же временной период сохраняются условия стресса, которые могут определять эндогенную реактивацию

инфекции. Наличие любого признака или их совокупности (возможный контакт, условия проживания; особенности течения заболевания как в органах дыхания, так и в других органах и системах; изменение чувствительности по результатам кожных иммунологических тестов), которые не позволяют исключить туберкулез из дифференциально-диагностического ряда, – повод для консультации фтизиатра [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С позиции значимости туберкулеза как заболевания, тесно связанного с социальными проблемами общества, его диагностика приобретает особое значение в социальных группах риска развития заболевания. Дети как наиболее уязвимая группа населения первыми отвечают на негативные социально-экономические проблемы общества увеличением числа больных туберкулезом и групп риска по заболеванию [41]. Растущий организм на условия социального стресса реагирует снижением иммунитета, что определяет, с одной стороны, шанс эндогенной реактивации инфекции у инфицированного МБТ ребенка/подростка и развитие болезни, с другой – это нередко сочетание контакта с больным туберкулезом. Иммунодиагностика в социальных группах риска развития туберкулезной инфекции у детей и подростков – основной метод выявления заболевания. Поэтому для практикующих врачей важна информация, которая обобщает эту проблему, позволяет ориентироваться в директивных документах и, соответственно, эффективно использовать возможность ранней диагностики туберкулеза.



Поступила / Received 13.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025

Принята в печать / Accepted 12.02.2025

Список литературы / References

- Аксенова ВА, Стерликов СА, Белиловский ЕМ, Казыкина ТН, Русакова ЛИ. Эпидемиология туберкулеза у детей. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2019;(1):8–43. <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10002>.
- Aksenova VA, Sterlikov SA, Belilovskiy EM, Kazykina TN, Rusakova LI. Epidemiology of tuberculosis in Children. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2019;(1):8–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2312-2935-2019-10002>.
- Юхименко НВ, Овсянкина ЕС, Кобулашвили МГ, Полуэктова ФА, Кобахидзе НИ, Сенчихина ОЮ. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулеза у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2012;89(8):30–33. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rfymzv>.
- Yuhimenko NV, Ovsyankina ES, Kobulashvili MG, Poluektova FA, Kobahidze NI, Senchikhina OYu. The importance of medical and social status in the development of tuberculosis in children in modern epidemic conditions. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2012;89(8):30–33. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rfymzv>.
- Суяндиков ИК. Заболеваемость туберкулезом в России как социальная проблема. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017;(6):928–929. Режим доступа: <https://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2017-06.pdf>.
- Suyundikov IK. The incidence of tuberculosis in Russia as a social problem. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017;(6):928–929. (In Russ.) Available at: <https://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2017-06.pdf>.
- Амосова ЕА, Порецкова ГЮ, Санталова ГВ, Кудлай ДА, Еременко ЕП. Сравнительная характеристика факторов риска развития локальных форм туберкулеза у детей: на пике роста заболеваемости и в период улучшения эпидемиологической ситуации. *Врач*. 2022;33(9):78–83. <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-09-16>.
- Amosova EA, Poreckova GYu, Santalova GV, Kudlay DA, Eryomenko EP. Comparative characteristics of risk factors for the development of local forms of tuberculosis in children: at the peak of the increase in incidence and during the improvement of the epidemiological situation. *Vrach*. 2022;33(9):78–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2022-09-16>.
- Манаков ЛГ, Самсонов ВП, Ильин ВВ. Туберкулез органов дыхания: эпидемиологический мониторинг и профилактика. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;(77):8–16. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-8-16>.
- Manakov LG, Samsonov VP, Ilyin VV. Respiratory tuberculosis: epidemiological monitoring and prevention. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2020;(77):8–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-8-16>.
- Цыбикова ЭБ, Гадирова МЭ, Мидоренко ДА. Заболеваемость туберкулезом среди трудовых мигрантов в России. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):35–41. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41>.
- Tsybikova EB, Gadirova ME, Midorenko DA. Tuberculosis incidence among migrant workers in Russia. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):35–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-35-41>.
- Шаманова ЛВ, Маслаускене ТП. Влияние различных факторов риска на заболеваемость туберкулезом. *Сибирский медицинский журнал*. 2011;105(6):28–30. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-razlichnyh-faktorov-riska-na-zabolevaemost-tuberkulyozom>.
- Shamanova LV, Maslauskene TP. Influence of various risk factors on morbidity with tuberculosis. *Siberian Medical Journal*. 2011;105(6):28–30. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-razlichnyh-faktorov-riska-na-zabolevaemost-tuberkulyozom>.
- Есеева АА, Горячева ТВ. Миграция населения как фактор, влияющий на общественное здоровье. *Вестник Калужского университета*. 2022;(4):77–83. Режим доступа: https://tksu.ru/upload/iblock/d4d/2141nea315eadlrmr04izql3bxdm2msx/VKU_2022_4_57_.pdf.

- Evseeva AA, Goryacheva TV Population migration as a factor affecting public health. *Bulletin of Kaluga University*. 2022;(4):77–83. (In Russ.) Available at: https://tksu.ru/upload/iblock/d4d/2141nea315eadlrm04ziql3bxdm2msx/VKU_2022_4_57_.pdf.
9. Золотова НВ, Ахтямова АА, Овсянкина ЕС, Петракова ИЮ, Хитева АЮ. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(10):23–29. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29>. Zolotova NV, Akhtyamova AA, Ovsyankina ES, Petrakova IYu, Khiteva AYU. Social features of the families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(10):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-10-23-29>.
 10. Михайлова СВ, Кривохиж ВН. Влияние социальных факторов на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(7):89–90. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/710/711>. Mihajlova SV, Krivohizh VN. Impact of social risk factors on children exposed to tuberculosis in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(7):89–90. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/710/711>.
 11. Мордык АВ, Пузырева ЛВ. Основные факторы, определяющие заболеваемость туберкулезом контактных лиц в очагах инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(1):9–13. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/3>. Mordyk AV, Puzyreva LV. Major determinants of the incidence of tuberculosis in contact persons in the foci of infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(1):9–13. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/3>.
 12. Овсянкина ЕС, Юхименко НВ, Петракова ИЮ, Хохлова ЮЮ, Бородин НН. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(10):20–23. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/286>. Ovsyankina ES, Yuhimenko NV, Petrakova IYu, Khokhlova YuYu, Borodina NN. Risk factors for tuberculosis in children in the presence of absence of contact with a tuberculosis patient. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(10):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/286>.
 13. Старшинова АА, Довгальук ИФ, Павлова МВ. Факторы высокого риска в развитии туберкулеза у детей из семейного очага инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(8):96–97. Режим доступа: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-156-162>. Starshinova AA, Dovgalyuk IF, Pavlova MV. Tuberculosis risk factors in children exposed to tuberculous infection in their families. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(8):96–97. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2014-0-8-156-162>.
 14. Плеханова МА, Смердин СВ, Яковлева АА, Воробьева ТИ. Латентная туберкулезная инфекция: современное состояние проблемы. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2021;9(3):74–79. <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-3-74-79>. Plehanova MA, Smerdin SV, Yakovleva AA, Vorob'eva TI. Latent tuberculosis infection: the current state of the problem. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2021;9(3):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.54921/2413-0346-2021-12-3-74-79>.
 15. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med*. 2008;149(3):177–184. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-149-3-200808050-00241>.
 16. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Sentchichina O, Ivanova D, Nikitina G, Litvinov V et al. Effectiveness of tuberculosis detection using a skin test with allergen recombinant (CFP-10-ESAT-6) in children. *Eur Respir J*. 2015;(59):PA4524. Available at: <https://elibrary.ru/zdjlqf>.
 17. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, Makarova M, Guntupova L, Litvinov V et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *Eur Respir J*. 2013;42(57):1995.
 18. Slogotskaya LV, Litvinov V, Kudlay DA, Ovsyankina E, Seltsovsky P, Ivanova D, Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur Respir J*. 2012;40(56):416. Available at: <https://elibrary.ru/zdiazn>.
 19. Аксёнова ВА, Барышникова ЛА, Долженко ЕН, Кудлай ДА. Актуальные вопросы массового обследования детского населения на туберкулез в современных условиях. *Доктор.Ру*. 2012;76(8):27–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-massovogo-obsledovaniya-detskogo-naseleniya-na-tuberkulez-v-sovremennyh-usloviyah>. Aksionova VA, Baryshnikova LA, Dolzhenko EN, Kudlay DA. Tuberculosis Screening in Children Today: Important Issues. *Doktor.Ru*. 2012;76(8):27–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/aktualnye-voprosy-massovogo-obsledovaniya-detskogo-naseleniya-na-tuberkulez-v-sovremennyh-usloviyah>.
 20. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Полуэктова ФГ, Виечелли ЕА, Хитева АЮ. Туберкулез у подростков: медико-социальный портрет с учетом эпидемиологического фактора риска развития заболевания. *Вопросы практической педиатрии*. 2018;13(3):32–38. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-32-38>. Ovsyankina ES, Panova LV, Poluektova FG, Viechelli EA, Khiteva AYU. Adolescent tuberculosis: a medico-social portrait taking into account the epidemic risk factor of disease development. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2018;13(2):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2018-2-32-38>.
 21. Челнокова ОГ, Кибрик БС. Проблемы выявления туберкулеза у детей и подростков, контактирующих с больными туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(1):31–34. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nuybnd>. Chelnokova OG, Kibrik BS. Problems in the detection of tuberculosis in children and adolescents in contact with tuberculosis patients. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2010;87(1):31–34. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/nuybnd>.
 22. Куфакова ГВ, Овсянкина ЕС. Факторы риска развития заболевания туберкулезом у детей и подростков из социально-дезадаптированных групп населения. *Большой целевой журнал о туберкулезе* 1998;(1):29–30. Режим доступа: <https://medi.ru/info/5985>. Kufakova GV, Ovsyankina ES. Risk factors for the development of tuberculosis in children and adolescents from socially maladapted population groups. *Large Target Journal on Tuberculosis*. 1998;(1):29–30. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/5985>.
 23. Крадинов АИ, Крадинова ЕА, Кубышкина МА, Тельнов РЮ, Кубышкин ВА. Характеристика факторов риска развития и формы туберкулеза легких у детей и подростков, проживающих в новых российских регионах. *Таврический медико-биологический вестник*. 2023;26(2):11–18. <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2023-26-2-11-18>. Kradinov AI, Kradinova EA, Kubyshkina MA, Telnov RYu, Kubyshkin VA. Characteristics of risk factors for development and form of pulmonary tuberculosis in children and adolescents living in new Russian regions. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2023;26(2):11–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.29039/2070-8092-2023-26-2-11-18>.
 24. Черноротов ВА, Крадинова ЕА, Кубышкина МА, Мальцева ЕМ, Черноротова ЕВ. Факторы риска и подходы к реабилитации детей и подростков, больных туберкулезом легких, проживающих в новых российских регионах. *Вестник физиотерапии и куртологии*. 2023;29(4):112–117. Режим доступа: https://ma.cfuv.ru/wp-content/uploads/2024/04/ВФК-№4_2023_том-29.pdf-29.pdf. Chernorotov VA, Kradinova EA, Kubyshkina MA, Meltseva YeM, Chernorotova EV. Risk factors and approaches to rehabilitation of children and adolescents with pulmonary tuberculosis living in new Russian regions. *Herald of Physiotherapy and Health Resort Therapy*. 2023;29(4):112–117. (In Russ.) Available at: https://ma.cfuv.ru/wp-content/uploads/2024/04/ВФК-№4_2023_том-29.pdf-29.pdf.
 25. Волкова НА, Михеева ИВ, Мельникова АА, Акимкин ВГ. Ретроспективная оценка результатов иммунодиагностики туберкулеза у детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(1):52–60. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-477>. Volkova NA, Mikheeva IV, Melnikova AA, Akimkin VG. Retrospective evaluation of the results of immunodiagnostics for tuberculosis in children. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2024;101(1):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-477>.
 26. Слогодская ЛВ. Кожные иммунологические пробы при туберкулезе – история и современность. *Туберкулез и болезни легких*. 2013;90(5):39–47. Режим доступа: https://www.generium.ru/upload/preparations/diaskintest/ТИБЛ_№5_Слогодская.pdf. Slogotskaya LV. Immunological skin tests in tuberculosis: history and the present. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;90(5):39–47. (In Russ.) Available at: https://www.generium.ru/upload/preparations/diaskintest/ТИБЛ_№5_Слогодская.pdf.
 27. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгальук ИФ. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>. Kudlay DA, Starshinova AA, Dovgalyuk IF. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta-analysis data). *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
 28. Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баранова ОД, Васильева ИА, Довгальук ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2024. 76 с. Режим доступа: <https://rof.tb.ru/upload/iblock/049/049b113797875dfb090e9dbcefc76d9.pdf>.
 29. Аксенова ВА, Клевню НИ, Барышникова ЛА. *Выявление и диагностика туберкулеза у детей, поступающих и обучающихся в образовательных организациях: клинические рекомендации*. 5-е изд. М., 2021. 40 с. Режим доступа: <http://www.diaskintest.ru/upload/iblock/049/049b113797875dfb090e9dbcefc76d9.pdf>.
 30. Губкина МФ, Стерликова СС. Значение скрининговых методов обследования детей в выявлении туберкулеза. *Вестник ЦНИИТ*. 2019;(3):13–19. <https://doi.org/10.7868/S2587667819030026>. Gubkina MF, Sterlikova SS. The role of screening methods in tb detection in children. *CTRI Bulletin*. 2019;(3):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667819030026>.

31. Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Панова ЛВ, Юхименко НВ. Кожные иммунологические тесты для диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков (аналитический обзор). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(2):26–33. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-2-26-33>.
32. Наркулова АЕ, Гиберт АС, Козлов НВ. Диссеминированные процессы в паренхиме легких у детей и подростков. *Университетская медицина Урала*. 2019;2(17):69–71. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zgqjeh>.
33. Наркулова АЕ, Гиберт АС, Козлов НВ. Disseminated processes in the lung parenchyma in children and adolescents. *Meditsinskaya Nauka i Obrazovanie Urala*. 2019;2(17):69–71. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zgqjeh>.
34. Коломиец ВМ. Эффективность выявления туберкулеза в группах риска населения при экстремальных условиях формирования эпидемической ситуации. *Медицинский совет*. 2024;18(11):25–34. <https://doi.org/10.21518/ms2024-220>.
35. Kolomietz VM. Efficiency of identification of tuberculosis in high-risk groups of the population under extreme conditions conducive to the formation of an epidemic situation. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;11(1):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-220>.
36. Пальцев МА (ред.). *Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции*. М.: Издательство «Медицина»; 2010. 176 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qlyikz>.
37. Слогоцкая ЛВ, Синицын МВ, Кудлай ДА. Возможности иммунологического теста в диагностике латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(11):46–58. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
38. Slogotskaya LV, Sinitsyn MV, Kudlay DA. Potentialities of immunological tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(11):46–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-11-46-58>.
39. Кудлай ДА, Докторова НР. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы. Возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <https://doi.org/10.15789/2202-7619-EAC-1763>.
40. Kudlay DA, Doktorova NP. ESAT-6 and CFP-10 antigens as a biotechnology molecule substrate. Applications in medicine. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):439–449. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2202-7619-EAC-1763>.
41. Owusu-Eusei K, Winston CA, Marks SM, Langer A, Miramontes R. Tuberculosis test usage and medical expenditures from outpatient insurance claims data, 2013. *Tuberc Res Treat*. 2017;2017:3816432. <https://doi.org/10.1155/2017/3816432>.
42. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC et al. Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):6076. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.76>.
43. Тюлькова ТЕ, Чугаев ЮП, Мезенцев АВ. Особенности способов выявления, течения и исходов туберкулеза у детей в зависимости от факта установленного контакта с больным туберкулезом. *ТубИнформ*. 2017;1(2):24–28. Режим доступа: <https://www.tubjournal.ru/index.php/TI/article/view/8/8>.
44. Tyulkova TE, Chugayev YuP, Mezentseva AV. Features of ways of identification, current and outcomes of tuberculosis at children depending on The fact of the come contact to the tb patient. *TubInform*. 2017;1(2):24–28. (In Russ.) Available at: <https://www.tubjournal.ru/index.php/TI/article/view/8/8>.
45. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Петракова ИЮ, Пискунова ОА. Туберкулез органов дыхания у подростков под «маской» внебольничной пневмонии: клинические наблюдения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(5):208–215. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-208-215>.
46. Ovsyankina ES, Panova LV, Petrakova IYu, Piskunova OA. Respiratory tuberculosis in adolescents masked as community-acquired pneumonia: clinical observations. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(5):208–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-208-215>.
47. Эргешов АЗ, Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Панова ЛВ, Юхименко НВ. Организация противотуберкулезной помощи детям и подросткам из групп риска: взгляд из прошлого на современные проблемы (обзор литературы и комментарий). *Вестник ЦНИИТ*. 2020;4(4):5–13. <https://doi.org/10.7868/S2587667820040019>.
48. Ergeshov AE, Ovsyankina ES, Gubkina MF, Panova LV, Yukhimenko NV. Organization of tb services for children and adolescents at risk of tb: a look from the past at current issues (a literature review and a comment). *CTRI Bulletin*. 2020;4(4):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667820040019>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, И.Н. Захарова

Написание текста – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова

Сбор и обработка материала – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова

Обзор литературы – Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова

Анализ материала – И.Н. Захарова, Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова,

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova, Irina N. Zakharova

Text development – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova

Collection and processing of material – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova

Literature review – Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova

Material analysis – Irina N. Zakharova, Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Elena S. Ovsyankina, Lyudmila V. Panova

Информация об авторах:

Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный научный сотрудник, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; detstvovocniit@mail.ru

Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, ул. Яузская аллея, д. 2; averbakh2013@yandex.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Elena S. Ovsyankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Principle Scientist, Head of Children and Adolescents Department, Central TB Research Institute; 2, Yauzskaja Alleja St., Moscow, 107564, Russia; detstvovocniit@mail.ru

Lyudmila V. Panova, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate of Department of Pediatric & Adolescent Medicine, Central TB Research Institute; 2, Yauzskaja Alleja St., Moscow, 107564, Russia; averbakh2013@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Детско-родительский каскадный скрининг – эффективный инструмент раннего выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией

И.И. Пшеничникова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, PshenichnikovaI@rmapo.ru

В.В. Пупыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

М.В. Ежов³, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

³ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Семейная гиперхолестеринемия является наиболее распространенным в популяции моногенным заболеванием с преимущественно кодоминантным типом наследования. С целью раннего выявления семейной гиперхолестеринемии используются различные скрининговые методики, в т. ч. метод каскадного скрининга, который может быть прямым – от родителя к ребенку и обратным – от ребенка к родителю.

Цель. Провести анализ эффективности детско-родительского каскадного скрининга для раннего выявления новых пациентов с СГХС.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с января 2022 г. по август 2024 г. Детско-родительский каскадный скрининг выполнен в семьях 364 индексных пациентов (0–18 лет) с верифицированной семейной гиперхолестеринемией.

Результаты. В ходе каскадного скрининга был выявлен 581 новый больной семейной гиперхолестеринемией, в числе которых 43 ребенка (7,4%) от 1 до 18 лет, 28 молодых взрослых (4,82%) от 18 до 30 лет; 332 человека (57,14%) в возрасте от 31 до 50 лет и 178 человек (30,64%) в возрасте старше 51 года. Оценка эффективности каскадного скрининга позволила определить, что на одного индексного пациента приходится 1,6 вновь выявленных случаев семейной гиперхолестеринемии. Более половины (69,36%) пациентов с верифицированным диагнозом были в возрасте моложе 50 лет.

Обсуждение. Применение детско-родительского каскадного скрининга представляет собой эффективный инструмент для ранней диагностики больных с семейной гиперхолестеринемией. Ограничением, определяющим эффективность каскадного скрининга, является способ связи с родственниками индексного пациента. В нашей стране единственным способом проведения каскадного скрининга является косвенный контакт с членами семьи через индексного больного или его законных представителей.

Выводы. Преимуществом детско-родительского варианта каскадного скрининга является возможность раннего выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией. Этот подход позволяет диагностировать значительное количество новых больных в молодом возрасте, когда первичная профилактика атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний может принести наибольшую пользу.

Ключевые слова: семейная гиперхолестеринемия, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, каскадный скрининг, обратный каскадный скрининг, детско-родительский каскадный скрининг, индексный пациент, раннее выявление

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Пупыкина ВВ, Ежов МВ, Захарова ИН. Детско-родительский каскадный скрининг – эффективный инструмент раннего выявления пациентов с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский совет.* 2025;19(1):150–154. <https://doi.org/10.21518/ms2025-005>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Parent-child cascade screening – an effective tool for early identification of patients with familial hypercholesterolemia

Irina I. Pshenichnikova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, PshenichnikovaI@rmapo.ru

Viktoria V. Pupykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov³, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

³ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Familial hypercholesterolemia is the most common monogenic disease in the population with a predominantly codominant type of inheritance. For the purpose of early detection of familial hypercholesterolemia, various screening methods are used, including the cascade screening method, which can be direct: from parent to child and reverse: from child to parent.

Aim. To analyze the effectiveness of child-parent cascade screening for the early detection of new patients with FH.

Materials and methods. The study was conducted at the State Budgetary Healthcare Institution "Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department" from January 2022 to August 2024. Child-parent cascade screening was performed in the families of 364 index patients (0–18 years old) with verified familial hypercholesterolemia.

Results. During the cascade screening, 581 new patients with familial hypercholesterolemia were identified, including 43 children (7.4%) aged 1 to 18 years, 28 young adults (4.82%) aged 18 to 30 years; 332 people (57.14%) aged 31 to 50 years and 178 people (30.64%) over 51 years of age.

Discussion. The use of child-parent cascade screening is an effective diagnostic tool engineered for early identification of patients with familial hypercholesterolemia. The effectiveness of cascade screening is limited by the method of communication with the index patient's relatives. In our country, the only way to perform cascade screening is an indirect contact with family members through the index patient or their legal representatives.

Conclusion. Evaluation of the effectiveness of cascade screening allowed us to determine that there are 1.6 newly diagnosed patients per index patient. More than half (69.36%) of newly diagnosed patients were under 50 years of age. The advantage of the parent-child cascade screening option is the possibility of early detection of patients with familial hypercholesterolemia. This approach allows us to diagnose a significant number of new patients at a young age, when primary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases can bring the greatest benefit.

Keywords: familial hypercholesterolemia, atherosclerotic cardiovascular disease, cascade screening, reverse cascade screening, child-parent cascade screening, index patient, early detection

For citation: Pshenichnikova II, Pupykina VV, Ezhov MV, Zakharova IN. Parent-child cascade screening – an effective tool for early identification of patients with familial hypercholesterolemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):150–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-005>.

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее распространенной наследственной причиной раннего развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Для болезни характерен преимущественно кодоминантный тип наследования, поэтому половина потомков гетерозиготного больного будут страдать СГХС с рождения [3]. Большинство случаев СГХС обусловлены мутацией гена рецептора, связывающего холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП). Реже встречаются мутации гена, кодирующего лиганд рецептора ХС ЛНП – аполипопротеин В [4] и гена пропротеинконвертазы субтилизин-кексин 9-го типа – фермента, который регулирует число рецепторов к ХС ЛПН на поверхности клеток [5]. Распространенность гетерозиготной СГХС (геСГХС) в общей популяции составляет 1:300 [6], а в нашей стране может достигать 1:173 [7]. На этом основании можно предположить, что в Российской Федерации проживает около 1 млн больных геСГХС, в т. ч. около 200 тыс. детей.

СГХС приводит к ускоренному развитию ишемической болезни сердца и других атеросклеротических ССЗ, сокращая продолжительность жизни больных на 10–40 лет [6, 7]. В Российской Федерации, по данным Росстата, на долю ИБС приходится 13,3% всех случаев смерти¹. Таким образом, важнейшей проблемой общественного здравоохранения является раннее выявление больных СГХС. Своевременная и адекватная коррекция нарушений липидного обмена позволит предотвратить или отсрочить развитие атеросклероза и увеличить продолжительность

жизни пациентов, страдающих геСГХС, до среднепопуляционной, продлить период их трудоспособности и сократить затраты на здравоохранение [8].

Наиболее перспективным способом выявления новых случаев геСГХС считается каскадный скрининг. Метод основан на поэтапной идентификации больных среди членов семьи индексного пациента – больного с клинически/генетически верифицированной СГХС [9–18]. К его преимуществам можно отнести простоту организации, направленность на целевую популяцию, малозатратность. Исследования показывают, что в зависимости от распространенности и уровня диагностики в стране каскадный скрининг позволяет выявить от 0,4 до 3 новых случаев СГХС на одного индексного пациента [9, 10, 13–17].

Цель исследования – провести анализ эффективности детско-родительского каскадного скрининга для раннего выявления новых пациентов с СГХС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение каскадного скрининга осуществлялось на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» с января 2022 г. по август 2024 г. (г. Москва).

Критерии включения в исследование: дети обоего пола в возрасте 0–18 лет, страдающие клинически/генетически верифицированной СГХС, родители (опекуны) которых дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Взрослые обоего пола, страдающие клинически/генетически верифицированной СГХС, предоставившие добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Верификация гиперхолестеринемии

¹ Демографический ежегодник России. М.: Росстат; 2023. 170 с.

у индексных пациентов методами оппортунистического, универсального и таргетного скрининга.

Критерии исключения: наличие острых заболеваний, гиперхолестеринемии вторичного генеза, отсутствие добровольного информированного согласия родителей (опекунов) на участие в исследовании. Выявление семейной гиперхолестеринемии методом прямого родителско-детского скрининга.

Диагноз «СГХС» детям устанавливался на основании критериев Саймона Брума [19]. Диагностика СГХС у взрослых проводилась в соответствии с критериями голландской сети липидных клиник при сумме баллов более 6 [19].

Статистическая обработка результатов, накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов проводилась в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В период с января 2022 г. по август 2024 г. на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» наблюдались 1 163 ребенка с нарушениями липидного обмена различного генеза. Из общего числа больных в первичный анализ были включены данные 411 (35,3%) детей с клинически/генетически верифицированным диагнозом «СГХС».

С учетом критериев включения в качестве индексных пациентов для проведения каскадного скрининга в семьях были выбраны 364 ребенка с определенной семейной гиперхолестеринемией. Все больные были выявлены методами оппортунистического, таргетного или универсального скрининга. У 102 пациентов из данной когорты на текущий момент имелось молекулярно-генетическое подтверждение заболевания.

Не соответствовали критериям включения 47 больных, которые были взяты под наблюдение как родственники индексных пациентов, обнаруженные в результате прямого родителско-детского скрининга.

В семьях 364 индексных пациентов был проведен каскадный скрининг, результаты которого позволили обнаружить 581 больного с впервые диагностированной вероятной/определенной СГХС.

В числе пациентов с вновь выявленной семейной гиперхолестеринемией были 538 (92,6%) взрослых членов семей индексных пациентов и 43 (7,4%) ребенка.

По отношению к индексному пациенту 406 (69,88%) вновь выявленных больных СГХС приходились родственниками I степени родства. В их числе были 363 (89,4%) родителя и 43 (10,6%) родных брата/сестры.

Сто тридцать два (22,72%) впервые выявленных больных с СГХС приходились индексным пациентам родственниками II степени родства (бабушки и дедушки) и 43 (7,4%) человека – родственниками III степени родства (тети, дяди, прабабушки, прадедушки, двоюродные дедушки и бабушки). Среди вновь выявленных пациентов с СГХС молекулярно-генетическое подтверждение диагноза было получено на текущий момент у 45 родственников, в числе которых было 9 (20%) детей.

Таким образом, на одного индексного пациента с определенной семейной гиперхолестеринемией было выявлено 1,6 новых случаев семейной гиперхолестеринемии.

Анализ возрастной структуры вновь выявленных больных СГХС показал, что в их числе были 43 (7,4%) ребенка в возрасте до 18 лет, 28 (4,82%) молодых взрослых в возрасте от 18 до 30 лет; 332 (57,14%) больных в возрасте от 31 до 50 лет и 178 (30,64%) пациентов в возрасте старше 51 года.

Дополнительно были выявлены 104 родственника с нарушениями липидного обмена вторичного генеза.

Все вновь выявленные пациенты были взяты под наблюдение врачей-липидологов с назначением необходимой терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование демонстрирует высокую эффективность каскадного скрининга для выявления новых больных СГХС.

Однако полученные результаты оказались в два раза менее продуктивными в сравнении с данными, опубликованными ранее сотрудниками Центра липидологии для детей Республики Татарстан: по итогам каскадного скрининга в семьях 34 индексных пациентов СГХС была впервые диагностирована у 104 новых больных. Выявляемость в данном исследовании составила 3 новых случая СГХС на одного ребенка-пробанда [10], что является одним из самых высоких показателей, полученных в результате реализации детско-родительского каскадного скрининга.

Например, в популяции «африканеров» – южноафриканцев еврейского и индийского происхождения, где вследствие эффекта основателя распространенность СГХС высока (1:80 случаев), выявляемость по данным каскадного скрининга составила 1,6 новых случаев [16]. В ходе каскадного скрининга в Австралии каждый индексный случай приводил к выявлению двух новых пациентов [13]. Каскадный скрининг 125 индексных пациентов в Бразилии привел к диагностике СГХС у 234 новых больных СГХС. Таким образом, выявляемость составила 1,8 новых случаев заболевания на одного индексного пациента [17].

Согласно опубликованным данным, наименее эффективным применение каскадного скрининга оказалось в Великобритании (0,4–0,7 новых случаев на одного индексного пациента) [9] и Турции (0,4 новых случая на одного индексного пациента) [14].

Ограничением, определяющим эффективность каскадного скрининга, является способ связи с родственниками индексного пациента. Наиболее эффективным вариантом является прямой контакт работника здравоохранения с родственниками из группы риска реализации СГХС. Однако в большинстве стран правовая защита, гарантирующая конфиденциальность данных, не позволяет врачу самостоятельно связываться с родственниками индексного больного.

Альтернативным вариантом проведения каскадного скрининга является косвенный контакт посредством информирования членов семьи о рисках, связанных с СГХС,

индексным пациентом или его родителями. Этот способ менее эффективен и зависит от особенностей внутрисемейного общения, которые, в свою очередь, определяют национальную и социокультурную среду.

Даже при наличии указанных ограничений каскадный скрининг является высокоэффективным и малозатратным способом диагностики новых больных СГХ. Этим фактом обусловлено его внедрение в национальные программы стран с наиболее высоким уровнем выявления больных СГХС: Нидерландов, Норвегии и Дании² [11, 20].

Каскадный скрининг не может быть использован как единственный метод выявления больных, страдающих СГХС, однако является высокоэффективным инструментом, дополняющим другие скрининговые методики.

Высокую эффективность продемонстрировали национальные программы по выявлению больных СГХС, сочетающие оппортунистический и каскадный скрининги (Норвегия и Нидерланды)³ [11], селективный и каскадный скрининги (Дания и Чехия) [20, 21], а также универсальный и каскадный скрининги (Словения)⁴.

В настоящем исследовании показано, что применение детско-родительского каскадного скрининга является эффективным инструментом для раннего выявления пациентов, страдающих СГХС: 12,22% вновь выявленных больных были в возрасте до 30 лет и 57,14% – в возрасте до 50 лет. Раннее выявление СГХС имеет решающее значение для

эффективной первичной профилактики атеросклероза. Это позволит предотвратить или отсрочить развитие сердечно-сосудистых осложнений, приведет к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых причин.

ВЫВОДЫ

Каскадный скрининг является эффективным и малозатратным способом выявления новых больных СГХС. Эффективность метода во многом определяется вариантом контакта с родственниками индексного пациента. Опосредованный контакт ввиду возможности дисфункциональных семейных взаимоотношений может снижать результативность каскадного скрининга.

Каскадный скрининг не является самостоятельной методикой выявления пациентов, однако хорошо дополняет другие виды скрининга: универсальный, таргетный и оппортунистический, увеличивая количество вновь выявленных больных до трех раз.

Преимущество детско-родительского варианта каскадного скрининга заключается в раннем выявлении больных СГХС, поскольку позволяет диагностировать заболевание как у sibсов, так и у родителей индексного пациента в еще молодом возрасте, когда первичная профилактика атеросклеротических ССЗ может принести наибольшую пользу.



Поступила / Received 05.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 22.11.2024

Принята в печать / Accepted 28.11.2024

² Databasen for Familial Hypercholesterolaemia. 2023. Available at: https://www.sundhed.dk/content/cms/33/123533_dfh_aarsrapport-2023_231218_offentliggjort-version.pdf.

³ Ibid.

⁴ Šuštar U. *Opredelitev genetskih vzrokov hiperholesterolemije ter ugotavljanje povezav s kliničnimi značilnostmi pri otrocih in mladostnikih*. Dissertation. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 2023. Available at: <https://repozitorij.uni-lj.si/Dokument.php?id=175178>.

Список литературы / References

- Захарова ИН, Османов ИМ, Пшеничникова ИИ, Творогова ТМ, Холодова ИН, Бережная ИВ и др. Гиперхолестеринемия у детей и подростков: фокус на семейный вариант. *Медицинский совет*. 2021;(17):294–299. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.
- Zakharova IN, Osmanov IM, Pshenichnikova II, Tvorogova TM, Kholodova IN, Berezhnaya IV et al. Hypercholesterolemia in children and adolescents: focus on the familial variant. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(17):294–299. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-294-299>.
- Леонтьева ИВ. Современные подходы к лечению семейной гомозиготной гиперхолестеринемии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017;62(4):71–80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80>.
- Leontyeva IV. Modern approaches to the treatment of homozygous familial hypercholesterolemia. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2017;62(4):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2017-62-4-71-80>.
- Пшеннова ВС. Семейная гиперхолестеринемия. *Российский медицинский журнал*. 2016;22(5):272–276. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276>.
- Pshennova VS. The family hypercholesterolemia. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2016;22(5):272–276. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2016-22-5-272-276>.
- Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Колмакова ТЕ, Тмоян НА, Чубыкина УВ, Близняк СА, Алексеева ИА. Семейная гиперхолестеринемия. М.: ООО «Патисс»; 2021. 84 с. Режим доступа: <https://www.meducate.ru/sites/meducate.ru/files/ezhov.pdf>.
- Zubielienė K, Valterytė G, Jonaitienė N, Žaliaduonytė D, Zabiela V. Familial Hypercholesterolemia and Its Current Diagnostics and Treatment Possibilities: A Literature Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(11):1665. <https://doi.org/10.3390/medicina58111665>.
- Watts GF, Gidding S, Wierzbicki AS, Toth PP, Alonso R, Brown WV et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolaemia from the International FH Foundation. *Int J Cardiol*. 2014;171(3):309–325. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.025>.
- Мешков АН, Ершова АИ, Шальнова СА, Алиева АС, Бажан СС, Барбараш ОЛ и др. Кросс-секционное исследование по оценке распространенности семейной гиперхолестеринемии в отдельных регионах Российской Федерации: актуальность, дизайн исследования и исходные характеристики участников. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(1):24–32. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
- Meshkov AN, Ershova AI, Shalnova SA, Alieva AS, Bazhan SS, Barbarash OL et al. Cross-Sectional Study to Estimate the Prevalence of Familial Hypercholesterolemia in Selected Regions of the Russian Federation: Relevance, Design of the Study and Initial Characteristics of the Participants. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(1):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2020-02-17>.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999–3058. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
- Henderson R, O’Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci*. 2016;23:39. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0256-1>.
- Садыкова ДИ, Галимова ЛФ, Сластникова ЕС, Ким ЗФ, Халиуллина ЧД, Салахова КР. Семейная гиперхолестеринемия: каскадный скрининг по пути «ребенок – родитель». *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(4):342–345. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201303>.
- Sadykova DI, Galimova LF, Slastnikova ES, Kim ZF, Khaliliullina CD, Salakhova KR. Familial hypercholesterolemia: cascade screening along the “child – parent” pathway. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(4):342–345. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201303>.
- Vallejo-Vaz AJ, De Marco M, Stevens CAT, Akram A, Freiburger T, Hovingh GK et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Atherosclerosis*. 2018;277:234–255. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051>.
- Шахтштейн ЕВ, Иванощук ДЕ, Макаренкова КВ, Орлов ПС, Тимошенко ОВ, Бажан СС и др. Каскадный генетический скрининг в диагностике гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии: клинический

- случай. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(6):178–179. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>.
- Shakhtshneider EV, Ivanoshchuk DE, Makarenkova KV, Orlov PS, Timoshchenko OV, Bazhan SS et al. Cascade genetic screening in diagnostics of heterozygous familial hypercholesterolemia: clinical case. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(6):178–179. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-178-179>.
13. Bell DA, Pang J, Burrows S, Bates TR, van Bockxmeer FM, Hooper AJ et al. Effectiveness of genetic cascade screening for familial hypercholesterolaemia using a centrally co-ordinated clinical service: An Australian experience. *Atherosclerosis*. 2015;239(1):93–100. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.036>.
 14. Kose E, Kose M, Ozturk SI, Ozcan E, Onay H, Ozkan B. Cascade screening and treatment of children with familial hypercholesterolemia in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(10):1251–1256. <https://doi.org/10.1515/jpem-2020-0234>.
 15. Setia N, Saxena R, Sawhney JPS, Verma IC. Familial Hypercholesterolemia: Cascade Screening in Children and Relatives of the Affected. *Indian J Pediatr*. 2018;85(5):339–343. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2589-5>.
 16. Raal FJ, Bahassi EM, Stevens B, Turner TA, Stein EA. Cascade Screening for Familial Hypercholesterolemia in South Africa: The Wits FIND-FH Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(11):2747–2755. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315040>.
 17. Jannes CE, Santos RD, de Souza Silva PR, Turolla L, Gagliardi AC, Marsiglia JD et al. Familial hypercholesterolemia in Brazil: cascade screening program, clinical and genetic aspects. *Atherosclerosis*. 2015;238(1):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.11.009>.
 18. Kerr M, Pears R, Miedzybrodzka Z, Haralambos K, Cather M, Watson M et al. Cost effectiveness of cascade testing for familial hypercholesterolaemia, based on data from familial hypercholesterolaemia services in the UK. *Eur Heart J*. 2017;38(23):1832–1839. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx111>.
 19. Neil HAW, Hammond T, Huxley R, Matthews DR, Humphries SE. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ*. 2000;321(7254):148. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7254.148>.
 20. Gidding SS, Wiegman A, Grosseil U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(18):2301–2311. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>.
 21. Urbanová Z. Hyperlipoproteinemia in children. *Vnitř Lek*. 2016;62(11):882–886. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128574>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; Pshenichnikoval@rmapo.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia Pshenichnikoval@rmapo.ru

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Синдром Апера у ребенка: случай из практики

Г.Р. Сагитова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

А.А. Антонова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduecn-2010@mail.ru

А.А. Екшембиев², <https://orcid.org/0009-0004-5205-6636>, aeksembiev@gmail.com

Г.А. Яманова¹, <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>, galina_262@mail.ru

Н.В. Сибирякова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8344-6408>, natasha_ru1478@inbox.ru

¹ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Разночиновский детский дом-интернат, предназначенный для детей, имеющих психические расстройства; 416120, Россия, Астраханская область, с. Разночиновка, ул. Волжская, д. 8

Резюме

Врожденные пороки развития составляют одну из актуальных медико-социальных проблем в мире. Это связано с высокой частотой встречаемости патологии и тяжестью сформированных анатомо-функциональных нарушений. Синдром Апера (Аперта) – редкий порок развития, характеризующийся синдромальным краниосиностозом, представляющий собой группу дискраний, при которых различные пороки развития и особенности оксификации костей лицевого и мозгового черепа сочетаются с аномалиями других органов и систем. До сих пор не установлена причина, приводящая к генной мутации. Заболевание возникает в результате аутосомно-доминантной мутации в гене, который локализован на длинном плече хромосомы 10, в локусе 10q26. Синдром Апера вызывается одной из двух миссенс-мутаций гена *FGFR2*, вовлекающей две смежные аминокислоты: S252W и P253R. Тяжелая синдактилия и умственная отсталость выражена у пациентов с мутацией P253R. Напротив, расщелины неба чаще встречаются у носителей с мутацией S252W. Синдром Апера характеризуется клинической триадой: брахицефальный череп, гипоплазия средней части лица и аномалии конечностей (синдактилия кистей и стоп). Основные диагностические признаки синдрома – акроцефалия и синдактилия пальцев кистей и стоп отмечаются в 100% случаев. Нередко у пациентов обнаруживают пороки развития головного мозга (дисопия миндалин мозжечка, стеноз яремного отверстия, арахноидальные кисты в задней черепной ямке, мальформация мозолистого тела и/или лимбических структур). Мозг увеличен в вертикальном и уменьшен в переднезаднем размерах. У всех детей отмечается косое расположение височных костей. В статье представлены данные литературы, посвященной клинике, диагностике и лечению синдрома Апера, а также клиническое наблюдение данного синдрома.

Ключевые слова: синдром Апера, редкие пороки развития, дискрании, аномалии органов и систем у детей, клиника, диагностика, лечение

Для цитирования: Сагитова ГР, Антонова АА, Екшембиев АА, Яманова ГА, Сибирякова НВ. Синдром Апера у ребенка: случай из практики. *Медицинский совет*. 2025;19(1):155–160. <https://doi.org/10.21518/ms2025-003>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Aper syndrome in a child: A case from practice

Gulnara R. Sagitova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

Alyona A. Antonova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>, fduecn-2010@mail.ru

Azat A. Ekshembiev², <https://orcid.org/0009-0004-5205-6636>, aeksembiev@gmail.com

Galina A. Yamanova¹, <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>, galina_262@mail.ru

Natalya V. Sibiryakova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8344-6408>, natasha_ru1478@inbox.ru

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Raznochinovsky Orphanage, a Boarding School Intended for Children with Mental Disorders; 8, Volzhskaya St., Raznochinovka Village, Astrakhan Region, 416120, Russia

Abstract

Congenital malformations constitute one of the most pressing medical and social problems in the world. This is due to the high incidence of pathology and the severity of the formed anatomical and functional disorders. Apert syndrome is a rare malformation characterized by syndromic craniosynostosis, which is a group of disorders in which various malformations and ossification features of the bones of the facial and cerebral skull are combined with abnormalities of other organs and systems. The cause of the gene mutation has not yet been determined. The disease occurs as a result of an autosomal dominant mutation in a gene that is localized on the long arm of chromosome 10, at the 10q26 locus. Apert syndrome is caused by one of two missense mutations of the *FGFR2* gene involving two adjacent amino acids: S252W and P253R. Severe syndactyly and mental retardation are expressed in patients with the P253R mutation. On the contrary, cleft palate is more common in carriers with the S252W mutation. Apert syndrome is characterized by a clinical triad: brachycephalic skull; hypoplasia of the middle part of the face and limb abnormalities (syndactyly of the hands and feet). The main diagnostic signs of the syndrome – acrocephaly and syndactyly of the fingers and feet – are noted in 100% of cases. Often, patients are found to have malformations of the brain (dystopia

of the tonsils of the cerebellum, stenosis of the jugular foramen, arachnoid cysts in the posterior cranial fossa, malformation of the corpus callosum and/or limbic structures). The brain is enlarged vertically and reduced in anteroposterior dimensions. All children have an oblique location of the temporal bones. The article presents literature data on the clinic, diagnosis and treatment of Aper syndrome, as well as clinical observation of this syndrome.

Keywords: Apert syndrome, rare malformations, dyscranias, abnormalities of organs and systems in children, clinic, diagnosis, treatment

For citation: Sagitova GR, Antonova AA, Ekshembiev AA, Yamanova GA, Sibiryakova NV. Apert syndrome in a child: A case from practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):155–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-003>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром Апера является редким заболеванием, частота встречаемости синдрома в среднем составляет 1 случай на 100 000 новорожденных, причем различия поражений по половому признаку нет. Впервые данное состояние было описано в 1906 г. французским педиатром Эженом Апером [1].

Известно 5 типов синдрома Апера [2]. Первый тип – это типичный синдром Апера, включающий акроцефалию брахиофеноцефального типа, симметричной синдактилией кистей и стоп, различные аномалии внутренних органов. Синдром Крузона с оксифефалией и синдром Апера с оксифефалией и синдактилией – наиболее часто встречающиеся случаи дизостозов. Некоторые авторы объединяют эти синдромы в один – синдром Крузона – Апера (2-й тип), но симптомологическая и генетическая дифференциация опровергает это объединение [3]. При 3-м типе умеренная акроцефалия сочетается с асимметрией черепа и частичной кожной синдактилией II–III пальцев кистей и II–IV пальцев стоп. К 4-му типу относится синдром Ваарденбурга: акроцефалия, асимметрия черепа и деформация орбит, косоглазие, брахидактилия, синдактилия, ограничение подвижности коленных и локтевых суставов. Пятый тип – синдром Пфайффера – диагностируется редко: акроцефалия, частичная синдактилия кистей и стоп, сочетающаяся с характерной для этого типа аномалией первых пальцев кистей и стоп, проксимальная фаланга которых имеет трапецевидную форму, в связи с чем отмечается искривление фаланг этих пальцев в сторону локтевой кости [2].

До сих пор не установлена причина, приводящая к генной мутации [2]. Заболевание возникает в результате аутосомно-доминантной мутации в гене, который локализован на длинном плече хромосомы 10, в локусе 10q26 [4, с. 153–160]. Синдром Апера вызывается одной из двух миссенс-мутаций гена *FGFR2* [5], вовлекающей две смежные аминокислоты: S252W и P253R. Тяжелая синдактилия и умственная отсталость выражена у пациентов с мутацией P253R. Напротив, расщелины неба чаще встречаются у носителей с мутацией S252W [1, 5].

Синдром Апера характеризуется клинической триадой: брахицефальный череп, гипоплазия средней части лица и аномалии конечностей (синдактилия кистей и стоп).

Основные диагностические признаки синдрома – акроцефалия и синдактилия пальцев кистей и стоп отмечаются в 100% случаев [1, 4].

Акроцефалия («башенный череп») является результатом преждевременного смыкания многих швов черепа, наиболее часто встречается коронарный краниосиностоз [5–7]. Типичные изменения лица (орбитальный гипертелоризм, экзофтальмия, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз) связаны как с краниостенозом, так и с деформацией клиновидной кости и смещением больших крыльев этой кости кпереди [6, 8, 9]. Седловидное переносье. Нос короткий, с уплощенной спинкой и с широким выпуклым кончиком, со стенозом или атрезией хоан, носогубные складки глубокие, возможно искривление носовой перегородки [4]. Гипоплазия верхней челюсти, скуловые дуги короткие, скуловые кости мелкие. В связи с этим отмечается относительный нижнечелюстной прогнатизм [10, 11]. Рот в состоянии покоя имеет трапецевидную форму. У пациентов имеется высокое аркообразное небо, расщелина неба и небного язычка наблюдаются в 30% случаев [6, 12]. Твердое небо короче, чем в норме, мягкое небо – длиннее и толще, верхнечелюстная зубная дуга имеет V-образную форму [11]. Также может быть задержка прорезывания зубов, множественная агенезия зубов, лопатовидная форма резцов, высокая распространенность кариеса [8, 13]. Пациенты имеют низко посаженные уши и высокую вероятность снижения слуха в дальнейшем [12].

Вторым важным признаком синдрома является синдактилия кистей и стоп – практически всегда она полная, центральные три пальца подвергнуты сращению в 100% случаев [7, 8]. Проксимальные фаланги больших пальцев кистей и стоп укорочены, дистальные имеют трапецевидную форму [12]. Патология верхних конечностей всегда более выражена, чем нижних.

Со стороны внутренних органов встречаются врожденные пороки сердца и сосудов (дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз аорты или легочного ствола), аномалии мочеполовой системы (поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, неправильное положение матки) и желудочно-кишечного тракта (атрезия пищевода, трахеопищеводный свищ, анальный свищ) [12]. В литературе упоминаются пороки развития трахеи в виде отсутствия мембранозной части с формированием замкнутых хрящевых колец [12, 14]. У 2/3 пациентов преждевременное сращение между собой шейных позвонков C5 и C6 или C3 и C4 [6, 8].

Нередко у пациентов обнаруживают пороки развития головного мозга (дисопия миндалин мозжечка, стеноз яремного отверстия, арахноидальные кисты в задней

черепной ямке, мальформация мозолистого тела и/или лимбических структур) [7, 8]. Мозг увеличен в вертикальном и уменьшен в переднезаднем размерах. У всех детей отмечается косое расположение височных костей.

Комплексное лечение детей с синдромом Апера – чрезвычайно сложный, многоэтапный процесс [9]. Реабилитация напрямую зависит от тяжести черепно-лицевых проявлений в результате преждевременного сращения свода черепа, швов основания черепа и средней зоны лица [8, 10, 13]. Хирургическое лечение направлено на увеличение объема черепа и коррекцию синдактилии. Возраст, в котором их проводят, остается дискуссионным, но предпочтительно проводить вмешательство как можно раньше, чтобы обеспечить нормальное развитие и функционирование мозга. В старшем возрасте ортопедические технологии направлены на улучшение качества жизни, расширение сфер самообслуживания больного [8].

Нейрохирургическое лечение включает раннюю краниотомию коронарного шва и фронтоорбитальную репозицию [13]. Помимо хирургического лечения патологии костей черепа, пациентам с синдактилией кистей и стоп проводят хирургическое лечение пальцев конечностей. Для формирования физиологического прикуса назначают ортодонтическое лечение [15].

Среди родителей невозможно выделить группы риска по развитию этого синдрома, а также трудно прогнозировать психическое развитие ребенка с периода новорожденности. Эти сведения имеют существенное значение для родителей, поскольку в литературе описаны случаи сочетания данного симптомокомплекса с нормальным уровнем интеллекта или с развитием олигофрении в стадии глубокой дебильности.

Диагноз обычно основывается на типичных черепно-лицевых признаках и в сложных диагностических ситуациях молекулярно-генетическое тестирование помогает установить нозологическую форму краниосиностоза [16, 17].

Ниже представляем клиническое наблюдение синдрома Апера у ребенка.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Ю., 2006 г. р. Диагноз: «Синдром Апера с синдактилией пальцев обеих кистей и обеих стоп, состояние после операций на обеих кистях».

Диагноз сопутствующий: «Симптоматическая генерализованная эпилепсия в форме атонических приступов, полная ремиссия (5 лет). Умственная отсталость тяжелой степени. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 2-й степени. Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Двусторонний экзофтальм. Расщелина мягкого и твердого неба. Смещенная перегородка носа без нарушения дыхания».

Из анамнеза известно, что ребенок рожден от 1-й беременности, протекавшей на фоне гестоза, хламидиоза, дрожжевого кольпита, миомы матки, с угрозой прерывания на 28-й нед. На 16-й нед. беременности мать перенесла ОРИ. Роды с преждевременным излитием околоплодных вод, в тазовом предлежании, извлечена за тазовый

конец, двукратное обвитие пуповины вокруг шеи плода. При рождении состояние тяжелое, обусловленное синдромом дыхательных расстройств на фоне задержки фетальной жидкости. ДН II ст. Ребенок родился с массой тела 3850 г, длиной 55 см, окружностью головы 37 см, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. Мать и отец состоят в неродственном браке. Профессиональных вредностей не выявлено.

Заболевание выявлено с рождения. Ребенку неоднократно проводились оперативные вмешательства с целью устранения синдактилии: в 2011 г. – устранение синдактилии 3–4 пальцев правой кисти, в 2012 г. – устранение синдактилии 2–3, 4–5 пальцев правой кисти, в 2013 г. – устранение синдактилии 1–2 и 3–4 пальцев левой кисти, в 2014 г. – устранение синдактилии 2–3, 4–5 пальцев левой кисти. С самого рождения девочка наблюдалась по поводу гипоксически-ишемической энцефалопатии; малой аномалии развития сердца, открытого овального окна; пролапса митрального клапана I ст.; гипотрофии I степени; железодефицитной анемии; левостороннего среднего гнойного отита; перенесла острую респираторную вирусную инфекцию; грипп типа А; аллергический дерматит.

При осмотре состояние расценивалось как средней степени тяжести с учетом основного и сопутствующих заболеваний. Внешний вид пациентки представлен на *рис. 1*. Сознание было ясное, аппетит и сон не нарушены. Пищу принимала самостоятельно. Физическое развитие среднее, гармоничное. Подкожно-жировой слой развит умеренно, распределен равномерно. Речь невнятная, нарушено произношение некоторых звуков. Речевой выдох непродолжительный. Обращенную речь понимает в пределах уровня интеллекта. Фонематические процессы не сформированы. Навыки звуко-буквенного анализа не сформированы. Словарный запас беден, неточен, ограничен обиходно-бытовой тематикой. Не понимает значения многих слов. Грамматический строй не сформирован. Навыки самообслуживания сформированы частично, выполняет гигиенические мероприятия, одевается, нуждается в помощи персонала. Эмоционально незрела, примитивна, недифференцированная, склонна к аффективным реакциям. Менингеальные знаки отрицательные. Кожные покровы бледной окраски, сухие. Слизистая носа розовая, отделяемого нет. Перегородка носа искривлена вправо. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носа нет. Слизистая оболочка задней стенки глотки розовая, влажная. Миндалины на уровне небных дужек, не спаяны с ними, чистые. Отмечается расщелина мягкого и твердого неба. Зрение нарушено, двусторонний экзофтальм. Обоняние не нарушено. Глазные щели D = S, зрачки D = S. Фотореакция прямая, содружественная. Уши AD/AS – ушные раковины правильной формы. Пальпация ушной раковины, сосцевидных отростков и козелка безболезненная. Наружные слуховые проходы чистые, барабанные перепонки серые, контуры четкие. Тургор тканей умеренный. Периферических отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Череп башенный, расстояние между глазами увеличено, глазные щели расположены косо: наружные углы глазных щелей наклонены книзу, наружный нос широкий. Положение головы правильное,

объем движений в шейном отделе позвоночника не ограничен. Надплечья, лопатки, треугольники талии асимметричны, при наклоне туловища вперед реберный горб справа высотой до 3,0 см, паравerteбральный мышечный валик в грудном отделе справа выше, чем слева, на 2,5 см, в поясничном отделе справа выше, чем слева, на 2,5 см, перекоса таза нет. Левая половина грудной клетки смещена кпереди. Верхние и нижние конечности не деформированы, не укорочены, движения в суставах осуществляются в полном объеме, за исключением пальцев кистей и стоп, объем движений в суставах которых резко сокращен (движения качательные). Синдактилия пальцев правой и левой кистей (рис. 2). Послеоперационные рубцы на правой и левой кистях нормотрофичны (рис. 3). Пальцы стоп сращены в единый конгломерат с разгибательной деформацией в плюснефаланговых суставах (около 30°) и сгибательной деформацией в проксимальных межфаланговых суставах (около 30°). Продольные своды обеих стоп выражены удовлетворительно. Дыхание без участия вспомогательной мускулатуры. Перкуторный звук легочный. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушивались. ЧДД – 17 в мин. SpO₂ – 99–98%. Область сердца визуально не изменена. Границы относительной

сердечной тупости в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС – 75 удара в минуту. АД на руках – 110/70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень не увеличена, селезенка не пальпировалась. Симптомов раздражения брюшины не выявлено. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Мочеполовая система развита по женскому типу, правильно. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

Данные общеклинических анализов крови и мочи без патологических изменений.

Показатели общепринятых биохимических параметров крови без отклонений от реферативных данных. Коагулограмма в пределах возрастной нормы.

Ребенку были проведены инструментальные исследования. По данным электрокардиограммы синусовый ритм с ЧСС – 75 ударов в минуту, нормальное положение электрической оси сердца.

На ЭЭГ в покое локальной и пароксизмальной активности не выявлено.

Учитывая наличие множественных поражений органов и систем, пациенту проведено дообследование

- **Рисунок 1.** Внешний вид пациента
- **Figure 1.** Patient's general appearance



- **Рисунок 2.** Внешний вид кистей до хирургического лечения
- **Figure 2.** Hands appearance before surgical treatment



- **Рисунок 3.** Внешний вид кистей после хирургического лечения
- **Figure 3.** Hands appearance after surgical treatment



у профильных специалистов. Так, офтальмологом выставлен диагноз: «Расходящееся содружественное альтернирующее косоглазие. Двусторонний экзофтальм»; отоларингологом: «Расщелина мягкого и твердого неба. Смещенная перегородка носа без нарушения дыхания»; неврологом: «Симптоматическая генерализованная эпилепсия в форме атонических приступов, полная ремиссия (5 лет). Умственная отсталость тяжелой степени»; травматологом-ортопедом: «Синдром Апера с синдактилией пальцев обеих кистей и обеих стоп, состояние после операций на обеих кистях. Правосторонний груднопоясничный сколиоз 2-й степени».

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, синдром Апера имеет характерные клинические и рентгенологические особенности, наряду с обычными орфанными аномалиями, особенно недоразвитием средней части лица.

Дифференциальный диагноз «синдрома Апера» проводится со сходными фенотипическими проявлениями. Наличие краниосиностоза имеет место при болезни Крузона, Пфайффера, Сетре – Чотцена, Мюнке и Джексона – Вейса. Диагностическим критерием синдрома Апера считается наиболее тяжелая, тотальная синдактилия кистей и стоп. Случаи «легкого» варианта синдрома Апера достаточно сложно дифференцировать с синдромами Пфайффера. При наличии полидактилии и пороков развития внутренних органов (сердца, почек), которые встречаются в 10% случаев синдрома Апера, трудности в дифференциальной диагностике возникают с синдромом Карпентера.

Пrenатальная диагностика возможна во всех триместрах беременности. Эхографическим маркером считается увеличение толщины воротникового пространства

в первом триместре беременности [7]. В настоящее время при диагностике аномалий лица и конечностей применяют трехмерную ультразвукографию в поверхностном режиме, что позволяет подтвердить и уточнить диагноз. Prenатальная диагностика затруднена до тех пор, пока аномалии черепа и лица не станут более выраженными в третьем триместре [5]. При подозрении на синдром Апера во время проведения пренатальной диагностики рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования (биопсия ворсин хориона или амниоцентез) и обследование родителей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время частота встречаемости наследственных заболеваний значительно возросла и врачу приходится порой дифференцировать соматические болезни от наследственных.

Достижения молекулярной генетики и развивающейся клеточной биологии позволяют нам понять механизмы пороков развития и открывают возможности их пренатальной диагностики. Определение фенотипа, генотипа и их корреляция крайне важны для врача.

Знание всех клинических проявлений того или иного синдрома помогает определить круг специалистов и исследований, необходимых для обследования пациентов, а также определить прогноз для жизни и здоровья.

Клиническое наблюдение представляет несомненный интерес для практикующих специалистов в связи с редкостью данного заболевания и недостаточной информированностью врачей относительно редких орфанных болезней.



Поступила / Received 16.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2024
Принята в печать / Accepted 22.11.2024

Список литературы / References

1. Климов ЛЯ, Вдовина ТМ, Курьянинова ВА, Письменова НН, Долбня СВ, Стоян МВ и др. Случай синдрома Апера у девочки. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2012;4(98):98–101. Режим доступа: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/29.html>. Klimov LYa, Vdovina TM, Kuryaninova VA, Pismenova NN, Dolbnya SV, Stoyan MV et al. A case of Apert syndrome in a girl. *Medical News of North Caucasus*. 2012;4(98):98–101. (In Russ.) Available at: <https://medvestnik.stgmu.ru/ru/archive/29.html>.
2. Маврина ЕВ, Соловьева НВ, Локотунина ВМ, Кузнецова АВ. Два наблюдения синдрома Апера. *Казанский медицинский журнал*. 2002;83(3):220. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/hrtyex>. Mavrina EV, Solovyova NV, Lokotunina VM, Kuznetsova AV. Two observations of Apert syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2002;83(3):220. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/hrtyex>.
3. Колтунов ДЕ. Синдром Крузона: этиология и клинические проявления. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):49–52. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2011/tom-6-nomer-5/9479>. Koltunov DE. Crouzon syndrome: etiology and clinical manifestations. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2011;6(5):49–52. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2011/tom-6-nomer-5/9479>.
4. Мириева ГТ, Винокурова ЛН. Клинический случай синдрома Апера у новорожденного. В: *Инновации в науке и практике: сборник статей по материалам XVI международной научно-практической конференции. В 3-х частях. Ч. 3. Инновации в науке и практике, Барнаул, 17 апреля 2019 г.* Уфа: ООО Дендра; 2019. 230 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ttgyqo>.
5. Лазаревич АА, Венчикова НА, Мараховская ЭИ. Случаи диагностики синдрома Апера. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2021;11(4):496–502. Режим доступа: <https://rz.recipe.by/wp-content/uploads/2021/10/496-502rz.pdf>. Lazarevich AA, Venchikova NA, Marakhovskaya EI. Prenatal Diagnosis of Apert Syndrome. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2021;11(4):496–502. (In Russ.) Available at: <https://rz.recipe.by/wp-content/uploads/2021/10/496-502rz.pdf>.
6. Колтунов ДЕ, Бельченко ВА. Характеристика скелетных деформаций у пациентов с синдромами Апера, Крузона, Пфайффера. *Вопросы практической педиатрии*. 2012;7(6):57–62. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2012/tom-7-nomer-6/9077>. Koltunov DE, Belchenko VA. A Characteristics of skeletal deformities in patients with Apert, Crouzon, and Pfeiffer syndromes. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2012;7(6):57–62. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatric/2012/tom-7-nomer-6/9077>.
7. Белопасов ВВ, Ткачева НВ, Сопрунова ИВ. Акроцефалосиндактилия 1-го типа (синдром Апера). *Русский журнал детской неврологии*. 2009;4(4):48–50. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/lbgqqh>. Belopasov VV, Tkacheva NV, Soprunova IV. Acrocephalosyndactyly I type (Apert syndrome). *Russkii Zhurnal Detskoi Nevrologii*. 2009;4(4):48–50. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/lbgqqh>.
8. Ясонов СА. Синдромальные краниосиностоzy: основные клинические проявления и современные возможности реабилитации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2012;91(5):108–116. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=325§ion=3518>. Yasonov SA. Syndromic craniosynostosis: main clinical manifestations and modern rehabilitation options. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*.

- 2012;91(5):108–116. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=325§ion=3518>.
9. Raposo-Amaral CE, Ghizoni E, Raposo-Amaral CA. Apert Syndrome: Selection Rationale for Midface Advancement Technique. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2023;46:245–266. https://doi.org/10.1007/978-3-031-28202-7_13.
 10. Tan AP, Mankad K. Apert syndrome: magnetic resonance imaging (MRI) of associated intracranial anomalies. *Childs Nerv Syst.* 2018;34(2):205–216. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3670-0>.
 11. Samhitha CS, Subramanyam C. Apert syndrome: a rare clinical image. *Pan Afr Med J.* 2023;45:24. <https://doi.org/10.11604/pamj.2023.45.24.38946>.
 12. Benmiloud S, Chaouki S, Atmani S, Hida M. Apert syndrome. *Pan Afr Med J.* 2013;14:66. (In French.) <https://doi.org/10.11604/pamj.2013.14.66.2178>.
 13. Verma S, Draznin M. Apert syndrome. *Dermatol Online J.* 2005;11(1):15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15748556/>.
 14. Forte AJ, Lu X, Hashim PW, Steinbacher DM, Alperovich M, Persing JA, Alonso N. Airway Analysis in Apert Syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2019;144(3):704–709. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000005937>.
 15. Lopez-Estudillo AS, Rosales-Berber MA, Ruiz-Rodríguez S, Pozos-Guillén A, Noyola-Frias MA, Garrocho-Rangel A. Dental approach for Apert syndrome in children: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017;22(6):e660–e668. <https://doi.org/10.4317/medoral.21628>.
 16. Al-Namnam NM, Jayash SN, Hariri F, Rahman ZAA, Alshawsh MA. Insights and future directions of potential genetic therapy for Apert syndrome: A systematic review. *Gene Ther.* 2021;28:620–633. <https://doi.org/10.1038/s41434-021-00238-w>.
 17. de Angelis Ramos D, Matushita H, Cardeal DD, Nascimento CNG, Teixeira MJ. Apert syndrome without craniosynostosis. *Childs Nerv Syst.* 2019;35(3):565–567. <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04050-1>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Сагитова

Написание текста – А.А. Антонова, Г.А. Яманова, Н.В. Сибирякова

Сбор и обработка материала – А.А. Екшембиев, Г.А. Яманова, Н.В. Сибирякова

Редактирование – Г.А. Яманова

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, А.А. Екшембиев, Г.А. Яманова, Н.В. Сибирякова

Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnara R. Sagitova

Text development – Alyona A. Antonova, Galina A. Yamanova, Natalya V. Sibiryakova

Collection and processing of material – Azat A. Ekshembiev, Galina A. Yamanova, Natalya V. Sibiryakova

Editing – Galina A. Yamanova

Approval of the final version of the article – Gulnara R. Sagitova, Alyona A. Antonova, Azat A. Ekshembiev, Galina A. Yamanova, Natalya V. Sibiryakova

Информация об авторах:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Антонова Елена Анатольевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; fduen-2010@mail.ru

Екшембиев Азат Айнбекович, врач-педиатр, Разночиновский детский дом-интернат, предназначенный для детей, имеющих психические расстройства; 416120, Россия, Астраханская область, с. Разночинка, ул. Волжская, д. 8; aeksembiev@gmail.com

Яманова Галина Александровна, ассистент кафедры нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; galina_262@mail.ru

Сибирякова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; natasha_ru1478@inbox.ru

Information about the authors:

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Alyona A. Antonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; fduen-2010@mail.ru

Azat A. Ekshembiev, Pediatrician, Raznochinovsky Orphanage, a Boarding School Intended for Children with Mental Disorders; 8, Volzhskaya St., Raznochinovka Village, Astrakhan Region, 416120, Russia; aeksembiev@gmail.com

Galina A. Yamanova, Assistant, Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; galina_262@mail.ru

Natalya V. Sibiryakova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; natasha_ru1478@inbox.ru

Лихорадка у детей: сложные вопросы диагностики и лечения

Э.Э. Локшина^{1✉}, elokshina@yandex.ru, Е.В. Стрига¹, О.В. Зайцева¹, Е.В. Куликова¹, Г.Б. Кузнецов¹, Н.А. Савицкая², Т.Ю. Беляева²

¹ Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3

Резюме

Лихорадка у ребенка является одной из наиболее частых причин обращений за медицинской помощью, при этом лихорадка является важным симптомом защитной реакции организма, сигнализирующим об изменениях в организме, требующих внимания со стороны врачей различных специальностей. Врач-педиатр должен знать нормы температурных реакций в зависимости от возраста ребенка и способа измерения, циркадные ритмы, помнить о физиологическом повышении температуры тела, отличиях применяемых термометров. Причины лихорадочных состояний могут быть крайне разнообразными. Выделяют 2 основные группы: инфекционные и неинфекционные. Инфекционные – самые частые причины лихорадки у детей, однако нельзя забывать и о более редких неинфекционных причинах. В статье продемонстрированы 2 клинических случая детей с лихорадочными состояниями (ребенок с синдромом Маршалла и с хронической гранулематозной болезнью), показаны сложности диагностического поиска и лечения таких пациентов. Синдром Маршалла – периодический синдром, включающий в себя лихорадку, афтозный стоматит, фарингит и шейный лимфаденит, наиболее часто встречающийся вариант периодической лихорадки в нашей стране; приведены критерии постановки диагноза и способов лечения. Хроническая гранулематозная болезнь – это один из частых первичных иммунодефицитов, основным проявлением которого являются бактериальные и грибковые инфекции легких, печени, лимфатических узлов и других органов, при этом манифестация симптомов происходит, как правило, до 5 лет. Приведены возможные алгоритмы диагностического поиска у ребенка с длительной лихорадкой с учетом данных анамнеза, клинического осмотра, проведенных ранее лабораторных и инструментальных методов обследования. Обсуждены вопросы безопасной и эффективной терапии лихорадки, в т. ч. симптоматической, с применением ибупрофена и парацетамола, показания для назначения антипиретиков в реальной клинической практике.

Ключевые слова: лихорадка, диагностика, антипиретики, ибупрофен, парацетамол

Для цитирования: Локшина ЭЭ, Стрига ЕВ, Зайцева ОВ, Куликова ЕВ, Кузнецов ГБ, Савицкая НА, Беляева ТЮ.

Лихорадка у детей: сложные вопросы диагностики и лечения. *Медицинский совет.* 2025;19(1):161–168.

<https://doi.org/10.21518/ms2025-020>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fever in children: complex issues of diagnosis and treatment

Evelina E. Lokshina^{1✉}, elokshina@yandex.ru, Elena V. Striga¹, Olga V. Zaytseva¹, Elena V. Kulikova¹, Georgii B. Kuznetsov¹, Natalia A. Savitskaya², Tatiana Yu. Belyaeva²

¹ Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia

Abstract

Fever in a child is one of the most common reasons for seeking medical care, while fever is an important symptom of the body's defense reaction, signaling changes in the body that require attention from specialists in various specialties. A pediatrician should know the norms of temperature reactions depending on the child's age and measurement methods, circadian rhythms, remember the physiological increase in body temperature, the differences in the thermometers used. The causes of febrile conditions can be extremely diverse, there are 2 main groups: infectious and non-infectious. Infectious – the most common causes of fever in children, but we must not forget about the rarer non-infectious causes. The article demonstrates 2 clinical cases of children with fever (a child with Marshall syndrome and with chronic granulomatous disease), shows the difficulties of diagnostic search and treatment of such patients. Marshall syndrome is a periodic syndrome that includes fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical lymphadenitis, the most common variant of periodic fever in our country, criteria for diagnosis and treatment methods are given. Chronic granulomatous disease is one of the common primary immunodeficiencies, the main manifestation of which is bacterial and fungal infections of the lungs, liver, lymph nodes and other organs, while the manifestation of symptoms occurs, as a rule, up to 5 years. Possible algorithms for diagnostic search in a child with prolonged fever are given, taking into account the anamnesis data, clinical examination, previously conducted laboratory and instrumental examination methods. Issues of safe and effective treatment of fever, including symptomatic treatment with ibuprofen and paracetamol, indications for prescribing antipyretics in real clinical practice are discussed.

Keywords: fever, diagnostics, antipyretics, ibuprofen, paracetamol

For citation: Lokshina EE, Striga EV, Zaytseva OV, Kulikova EV, Kuznetsov GB, Savitskaya NA, Belyaeva TYu. Fever in children: complex issues of diagnosis and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):161–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-020>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка у ребенка является одной из наиболее частых причин обращений за медицинской помощью. Несмотря на современные возможности диагностики, проблема дифференциального диагноза у ребенка с лихорадочными состояниями и в настоящее время остается актуальной. Эволюционно лихорадка является важным симптомом защитной реакции организма, сигнализирующим об изменениях в организме человека и требующим внимания со стороны различных специалистов. Лихорадка может быть как единственным или первым симптомом болезни, но в большинстве случаев входит в симптомокомплекс различных заболеваний.

О лихорадке как о важном симптоме говорили еще в древние времена. Так, например, Авиценна представлял лихорадку как постоянную теплоту, которая вспыхивает в сердце и распространяется из него по всему телу через посредство пневмы и крови по артериям и венам, что приводит к перегреванию в теле и сопровождается различными нарушениями. В «Каноне врачебной науки» лихорадкам было посвящено 67 параграфов, где он выделял разные виды лихорадок – острые и хронические, ночные и дневные, благополучные и тяжелые, непрерывные и прерывающиеся, горячие и холодные, простые и сложные [1]. Таким образом, еще тогда пришло понимание, что причины лихорадочных состояний у детей и взрослых могут быть очень разными, поэтому необходимо знать особенности и закономерности лихорадки при различных состояниях и заболеваниях, выделять общее и частное, при этом каждый клинический случай с лихорадкой рассматривать персонально, учитывая в т. ч. и возрастные особенности температурных реакций.

ТЕМПЕРАТУРНЫЕ НОРМЫ

Показатели нормальной температуры во многом зависят от времени, в которое проводят измерения, от способа измерения и многих других факторов. Нормальная температура тела может колебаться в течение дня в пределах 0,5–1 °C с повышением в вечерние часы, как правило, с 17 до 19 ч [2]. Неустойчивость терморегуляции у ребенка сохраняется в течение первых 1,5–3 мес. жизни, затем формируется температурная кривая, характерная для детей грудного возраста. Окончательно циркадные колебания температуры у детей устанавливаются уже после 2 лет [3]. Физиологическое повышение температуры тела можно выявлять при интенсивной физической нагрузке, после приема пищи или горячей ванны, после сильного эмоционального напряжения, у девочек пре- и пубертатного возраста во время овуляции

(на 0,6–0,8 °C), в жаркую погоду (летом на 0,1–0,5 °C выше, чем зимой).

Лихорадка – это неспецифическая защитно-приспособительная реакция организма в ответ на воздействие различных патогенов, в результате которой происходит перестройка процессов терморегуляции, приводящая к повышению температуры тела, стимулирующей естественную реактивность организма.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), лихорадкой считают повышение аксиллярной температуры $\geq 37,4$ °C¹. При этом если для измерения используют другие локусы, то цифры будут иные: так, лихорадкой будет считаться повышение ректальной температуры более 38,0 °C, оральной – более 37,6 °C, температуры барабанной перепонки – более 37,6 °C [4]. Согласно международным данным, наиболее точным методом измерения температуры тела считается ректальный, что подтверждается корреляциями изменений ректальной температуры у детей при тяжелых бактериальных инфекциях. Ректальная температура наиболее тесно связана с температурой внутренней среды организма [3]. Хотя в нашей стране более традиционно измерение температуры в подмышечной области. Принято считать, что аксиллярная температура ниже ректальной на 0,5–0,6 °C, хотя точной формулы для пересчета не существует, этот факт следует учитывать при сравнении национальных и международных руководств по ведению пациентов с лихорадочными состояниями [2].

Также необходимо обращать внимание и на термометры, которые используют при измерении температуры у ребенка. В настоящее время лучше и безопаснее использовать электронные термометры в сравнении с ранее широко применяемыми ртутными, однако для получения точных результатов необходимо измерять температуру в течение 3–5 мин после звукового сигнала. Остальные термометры (инфракрасные, термолоски, тимпальные и др.) менее точные.

При отсутствии выставленного клинического диагноза лечение лихорадящего ребенка с единственной целью снижения температуры крайне нецелесообразно². Неправильный диагноз приводит к ненадлежащему назначению лекарств. Именно поэтому необходимо определить основное заболевание, вызывающее лихорадку, и важно выделять ребенка с лихорадкой, который имеет высокий риск серьезного заболевания и которому требуется специальная помощь, и ребенка с низким риском, которого можно лечить консервативно в домашних условиях.

¹ World Health Organisation (WHO). WHO informal consultation on fever management in peripheral health care settings. A global review of evidence and practice. Geneva: WHO Press; 2013. Available at: <https://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241506489/en>.

² National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Feverish illness in children. Assessment and management in children younger than 5 years. NICE clinical guideline 47. London, UK: NICE; 2007.

ПРИЧИНЫ ЛИХОРАДКИ

Причины лихорадочных состояний могут быть крайне разнообразными, но в целом можно выделить инфекционные и неинфекционные причины. Самыми частыми причинами лихорадочного состояния у ребенка служат инфекционные процессы (вирусная, бактериальная, грибковая, микст-инфекции), такие нозологии, как острый риносинусит, острый отит, острый тонзиллофарингит, пневмония и мн. др. Повышение температуры тела неинфекционного характера может быть центральное (кровоизлияние, опухоль, травма), аутоиммунного (ревматические болезни, васкулиты), аллергического, психогенного (невроз, психические расстройства, эмоциональное напряжение), рефлекторного (болевого синдром при мочекаменной, желчекаменной болезни), эндокринного (гипертиреоз, феохромоцитома), резорбтивного (ушиб, сдавление, разрез, ожог, некроз, асептическое воспаление), лекарственного или другого генеза [5].

Таким образом, огромный спектр причин может приводить к появлению лихорадки у ребенка. В реальной клинической практике лихорадка у детей чаще связана с инфекцией, однако другие причины также должны быть исключены. Далее представляем два клинических случая, демонстрирующих разные причины лихорадочного состояния у ребенка, требующие глубокого анализа анамнеза и зачастую сложного диагностического поиска.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

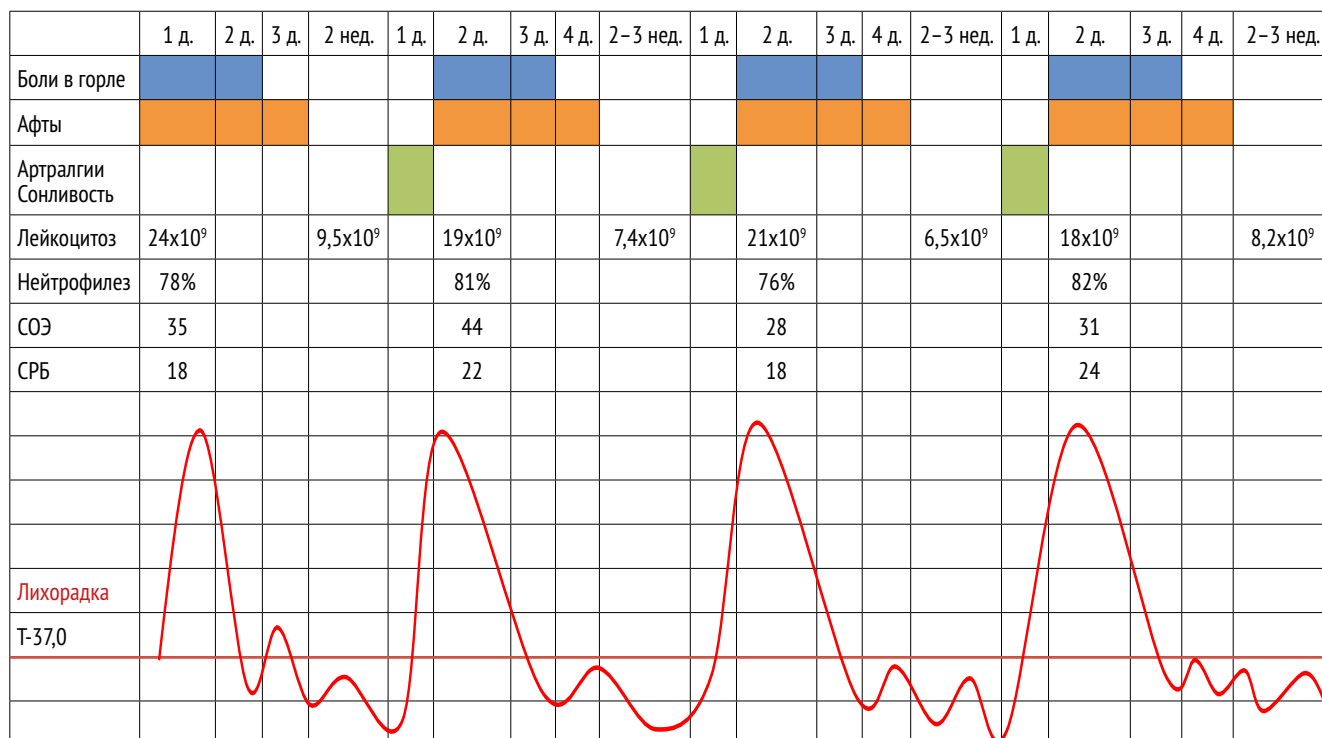
Девочка, 5 лет, обратилась в ДГКБ святого Владимира с жалобами на лихорадку до 39 °С, боль в горле, высыпания на слизистой полости рта.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, 1-х физиологических родов. Роды на 38-й нед. Масса при рождении – 3550 г, рост – 53 см. По шкале Апгар – 8/9 баллов. Период новорожденности – без особенностей. Грудное вскармливание – до 8 мес. Вакцинирована в соответствии с национальным календарем. Перенесенные заболевания: ОРВИ 5–6 раз в год, atopический дерматит с раннего возраста. Наследственный аллергоанамнез отягощен – у матери аллергический ринит.

Из анамнеза настоящего заболевания: в течение 4 мес. каждые 2–3 нед. отмечался подъем температуры до фебрильных цифр, боли в горле, иногда налеты на миндалинах, афты, артралгии, в клиническом анализе крови в этот период выявляли лейкоцитоз, повышение СОЭ (рисунок). Девочка получала антипиретик (ибупрофен) с положительным эффектом, в некоторые эпизоды периодической лихорадки – антибактериальную терапию с умеренным улучшением. В межприступный период ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Данное обращение за медицинской помощью в связи с новым эпизодом повышения температуры тела до 39 °С, сопровождаемым болью в горле и афтами на слизистых в течение 4 дней.

При поступлении состояние средней тяжести. При осмотре задняя стенка глотки гиперемирована, на слизистой ротовой полости множественные афты. Гипертрофия миндалин 3-й степени, в лакунах налета нет. Периферические лимфоузлы шейной группы увеличены до 2 см в диаметре, безболезненные при пальпации. Тоны сердца звучные, на верхушке систолический шум, не распространявшийся за пределы сердца. По другим органам и системам без особенностей.

- **Рисунок.** Динамика клинических симптомов
- **Figure.** Dynamics of clinical symptoms



В клиническом анализе крови умеренно выраженный лейкоцитоз, нейтрофилез с незначительным палочкоядерным сдвигом (WBC $14,5 \times 10^9/\text{л}$, NEU п/я 6%, с/я 67%), высокий уровень СРБ (63 мг/л), прокальцитонин (0,40 нг/мл).

В процессе дифференциальной диагностики исключались острая респираторная инфекция, другие инфекции, в т. ч. стрептококковый тонзиллофарингит.

УЗИ брюшной полости, почек, ЭКГ, УЗИ сердца – без патологии.

Учитывая периодичность возникновения лихорадки со схожей клинической картиной, наличие маркеров воспаления в анализах крови в период фебрильного приступа, был заподозрен синдром Маршалла (PFAPA-синдром) – периодический синдром, включающий в себя лихорадку (Periodic Fever), афтозный стоматит (Aphthous stomatitis), фарингит (Pharyngitis) и шейный лимфаденит (cervical Adenitis). Считают, что синдром Маршалла встречается значительно чаще в детском возрасте, чем диагностируется. По литературным данным, частота развития составляет 1–2,3 на 10 000 детей до 5 лет. К заболеванию более предрасположены мальчики (М/Ж = 1,8:1). Заболевание имеет панэтнический характер, не относится к определенному географическому региону, не имеет сезонности. Дебют PFAPA-синдрома приходится на возраст 2–5 лет и чаще всего заканчивается спонтанной ремиссией к подростковому возрасту. Это наиболее часто встречающийся вариант периодической лихорадки в нашей стране [6–8]. PFAPA-синдром относится к группе аутовоспалительных заболеваний с полигенной и мультифакториальной природой.

Критерии заболевания, изначально предложенные G. Marshall et al., были модифицированы:

- Периодические эпизоды лихорадки дебютируют в возрасте до 5 лет и повторяются с регулярными интервалами в диапазоне от 26 до 30 дней.
- Общие симптомы нарушения состояния в отсутствие признаков острой респираторной вирусной инфекции в сочетании с одним из нижеуказанных симптомов: афтозный стоматит, шейный лимфаденит, тонзиллит (фарингит).
- Положительные лабораторные маркеры острого воспаления: лейкоцитоз, увеличенная СОЭ.
- Быстрый ответ на кортикостероиды.
- Полное отсутствие симптомов заболевания между лихорадками.
- Нормальное физическое и нервно-психическое развитие ребенка.
- Выздоровление к подростковому возрасту [9].

Однако в настоящее время существуют данные о низкой специфичности этих критериев, поэтому необходимо исключать и другие аутовоспалительные заболевания, сопровождающиеся периодической лихорадкой. Дифференциальный диагноз должен быть основан на данных анамнеза, клинической картины заболевания, а также на генетических исследованиях.

При проведении пробы с преднизолоном в нашем случае был получен быстрый положительный ответ, что позволило подтвердить диагноз синдрома Маршалла у нашего ребенка. В дальнейшем были рекомендованы

консультация ревматолога для исключения моногенных аутовоспалительных заболеваний и решения о необходимости проведения молекулярно-генетического исследования на выявление мутаций в генах *MEFV*, *TNFRSF1A*, *MVK*, *NLRP3*; консультация лор-врача для решения вопроса о проведении тонзиллэктомии. При дальнейшем проведении генетического исследования патогенные варианты не были выявлены, было рекомендовано продолжить терапию атак заболевания кортикостероидами. В 7 лет у девочки произошла спонтанная ремиссия.

Основными задачами терапии пациентов с синдромом Маршалла являются контроль фебрильных атак и увеличение интервалов между периодами обострения. В соответствии с согласованным планом лечения PFAPA, в терапии используют жаропонижающие, кортикостероиды, профилактическое (колхицин или циметидин) и хирургическое (тонзиллэктомия) лечение [10].

Дифференциальный диагноз синдрома Маршалла проводят с ювенильным ревматоидным артритом, циклической нейтропенией, болезнью Бехчета и другими периодическими лихорадками.

При оценке состояния пациента важно проанализировать характер лихорадки, ее периодичность, выявить схожие симптомы при фебрильных приступах, как в нашей клинической ситуации, вовремя провести диагностический поиск, применять современные подходы к лечению периодической лихорадки, в т. ч. используя эффективные и безопасные жаропонижающие средства у детей. Данное клиническое наблюдение подтверждает необходимость тщательного анализа анамнестических данных, при этом своевременное выявление критериев синдрома Маршалла позволяет быстро справляться с острыми фебрильными эпизодами без назначения антибактериальных препаратов.

Антипиретики могут быть использованы у детей с целью улучшения самочувствия, что отражено как в российских, так и международных клинических рекомендациях. В соответствии с рекомендациями ВОЗ и отечественными рекомендациями жаропонижающие препараты ранее здоровым детям старше 3 мес. следует назначать в случае, если температура тела у ребенка превышает $39,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (измеренная ректально) или $38,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (измеренная аксиллярно) и/или при ломящих болях в мышцах и головной боли. Исключение составляют дети с риском развития фебрильных судорог, дети с тяжелым заболеванием легочной или сердечно-сосудистой системы и дети первых 3 мес. жизни, которым антипиретики назначают при температуре тела, измеренной аксиллярно, выше $38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$. У детей с неотягощенным преморбидным фоном лихорадка в пределах $38\text{--}39\text{ }^{\circ}\text{C}$ в отсутствие выраженных явлений токсикоза не требует применения антипиретиков [3].

Систематический обзор 74 национальных и международных руководств по симптоматическому лечению лихорадки показал, что в большинстве стран препаратами выбора для купирования лихорадки у детей являются парацетамол и ибупрофен, которые обладают высокими критериями безопасности и эффективности [11]. Однако если наряду с повышением температуры тела у ребенка

ведущим является и болевой синдром, предпочтительнее назначение ибупрофена. Парацетамол и ибупрофен могут назначаться детям с первых месяцев жизни (парацетамол – с 1 мес., ибупрофен – с 3 мес.). Рекомендованные разовые дозы: парацетамола – 10–15 мг/кг, ибупрофена – 10 мг/кг 3–4 раза в день [12]. Снижение температуры тела на 1–1,5 °С уже сопровождается улучшением самочувствия ребенка, и при этом не происходит подавления иммунных реакций организма [13]. Ибупрофен в дозе 10 мг/кг действует быстрее и длительнее, чем парацетамол [14], а также лучше снижает температуру > 39,2 °С у детей 2–11 лет³. При этом антипиретики не рекомендуют комбинировать или регулярно чередовать, не следует назначать их с целью предотвращения фебрильных судорог⁴.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Мальчик, 2 года 11 мес., поступил в ДГКБ святого Владимира с жалобами на повышение температуры до фебрильных цифр с минимальным эффектом на жаропонижающие (парацетамол), боль и высыпания на слизистой рта, отказ от еды.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания во 2-м и 3-м триместре; 1-х родов путем кесарева сечения на 41-й нед. Масса при рождении – 4440 г, рост – 55 см. По шкале Апгар – 6/7 баллов. С 1-х сут. жизни на ИВЛ, на 4-е сут. диагностирована пневмония. С рождения на искусственном вскармливании. Вакцинирован по индивидуальному календарю (в 12 мес. сделано БЦЖ, через 2 месяца V1 корь, краснуха, паротит, через 3 мес. – V1 пентаксим). Перенесенные заболевания: ОРВИ – 2–3 раза в год, в 4 мес. – эрозивный гастрит, в 5 мес. – ОРВИ, острый бронхит, острый стоматит, при этом все перенесенные острые респираторные инфекции сопровождались приемом антибактериальных препаратов.

В 2 года 6 мес. мальчик был госпитализирован в ДГКБ святого Владимира с диагнозом «Острый поднижнечелюстной лимфаденит справа». На фоне антибактериальной терапии (цефазолин) на 5-е сут. проведено вскрытие и дренирование гнойного поднижнечелюстного лимфаденита справа. Санация гнойного очага и заживление протекали нетипично, сохранялась лихорадка, лабораторные маркеры воспаления, проявления афтозного стоматита нарастали (более 2 нед.), в связи с чем решено было добавить иммуноглобулин в/в, после чего была быстро получена положительная клинико-лабораторная динамика. В контрольных посевах из ран был рост *St. epidermidis*, *Str. Viridans* с чувствительностью ко всем группам антибактериальных препаратов. Амбулаторно ребенок был консультирован гематологом, проведено исследование иммунологического статуса с целью исключения первичного иммунодефицита, патологии не было выявлено.

Из анамнеза настоящего заболевания стало известно, что мальчик поступил на 3-й день стойкой фебрильной лихорадки, в динамике присоединился насморк,

проявления афтозного стоматита. По рекомендации участкового педиатра со 2-го дня заболевания назначен амоксициллин в возрастных дозировках, однако сохранялись явления интоксикации, продолжался подъем температуры до 39,1–39,5 °С, в связи с чем ребенок был госпитализирован в ДГКБ святого Владимира.

При поступлении состояние тяжелое, в сознании, двигательная активность удовлетворительная. Самочувствие нарушено за счет симптомов интоксикации. Масса – 15 кг. Аппетит снижен. Кожные покровы бледные с цианотическим оттенком, слизистые розовые. Периферические лимфатические узлы: подчелюстные, шейные, подмышечные, паховые до 1,0 см, безболезненные. Слизистая ротовой полости гиперемизированная; на слизистой щек мягкого неба, десен «вялые», «дряблые» афты с неровными краями, умеренной болезненности. Десны гиперемизированные и отечные, контактная кровоточивость. Эмоциональная подавленность, вялость и слабость. Игрушками интересуется кратковременно (истощается интерес). В легких дыхание пуэрильное, хрипов нет, ЧД = 30 в минуту. Тоны сердца громкие, ритмичные, ЧСС – 114–126 в минуту. Живот увеличен в размере, мягкий и безболезненный при пальпации во всех отделах. Печень +4,0–5,0 см, селезенка – у края реберной дуги, безболезненная. Стул, мочеиспускание в норме. Менингеальных и очаговых знаков нет.

В клиническом анализе крови нейтрофильный лейкоцитоз (WBC – 14,2 тыс., нейтрофилы – 68%, СОЭ – 61 мм/ч).

В биохимическом анализе выявлено повышение АЛТ – 225,2 Ед/л, АСТ – 99,5 Ед/л, СРБ – 99, прокальцитонин-тест (ПКТ) – 4,68 ng/ml, в коагулограмме – формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (снижение уровня протромбина, протеина С, повышение АЧТВ, хагеман-зависимого фибринолиза, фибриногена). Оценка гуморального иммунного ответа (IgA – 298 г/л, IgM – 176 г/л, IgG – 1459 г/л) соответствовала адекватной активности на высоте воспалительного процесса.

По данным ультразвуковой диагностики органов брюшной полости выявлены увеличенные размеры долей печени (правая доля – 107 мм, левая – 70 мм), а в проекции *v. portae* (в средней части правой доли) определяется объемное образование, гипоехогенное, размерами около 35 x 22 мм, с неровными нечеткими контурами, без достоверных признаков сосудистого рисунка в его структуре.

Учитывая клиническую картину (выраженные симптомы интоксикации, вялость, стойкая фебрильная лихорадка, бледно-серый оттенок кожи, проявления афтозного стоматита, гепатомегалия) результатов лабораторного обследования (высокая гуморальная активность – повышение СРБ – 190, СОЭ – 61 мм/ч, ПКТ – 4,68 ng/ml) и инструментального (эхо-признаки объемного образования в правой доле печени, гепатоспленомегалия) был установлен диагноз «Сепсис, септикопиемия; формирование абсцесса правой доли печени».

Проводился посев крови, был выделен *Str. epidermidis* с хорошей чувствительностью ко всем антибактериальным препаратам. В связи с чем была усилена

³ https://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Febrile_Child.

⁴ Ibid.

антибактериальная терапия (ванкомицин + амикацин + метрогил) и продолжен расширенный диагностический поиск. Параллельно исключали первичные и вторичные иммунодефицитные заболевания, активность оппортунистических инфекций, группу гематологических и аутоиммунных заболеваний, а также паразитарные заболевания.

В динамике сохранялись симптомы интоксикации, стойкая лихорадка, нарастали проявления афтозного стоматита, гепатомегалии, высокая гуморальная активность (СРБ – 105, СОЭ – 63 мм/ч, повышение печеночных трансаминаз – АЛТ – 522,4 Ед/л, АСТ – 438,2 Ед/л), что было связано с организацией абсцесса в правой доли печени.

На 10-е сут. от начала заболевания проведена операция – дренирование абсцесса печени под контролем УЗИ и проведение в динамике фистулографии. Посев из очага дал рост *Str. viridans* с чувствительностью ко всем группам антибактериальных препаратов.

Особенности дебюта заболевания с афтозного стоматита, нарастающий интоксикационный синдром, жизнеугрожающая локализация гнойного очага и его дренирование, отрицательная динамика лабораторных показателей продиктовали необходимость подключения комбинированной антибактериальной терапии (тиенам + цефоперазон + метрогил), введение свежесмороженной плазмы и пентаглобина №2.

На 5–7-е сут. после санации гнойного очага и комплексной терапии получена положительная клинико-лабораторная динамика. Показатели фагоцитарной активности нейтрофилов методом спонтанной и стимулированной хемилюминесценции были критически снижены.

Таким образом, на основании жалоб, анамнеза жизни пациента, анамнеза заболевания, клинической картины и результатов лабораторно-инструментального обследования ребенку с длительной лихорадкой был установлен диагноз «Хроническая гранулематозная болезнь. Сепсис, септикопиемия. Абсцесс правой доли печени».

На 17-й день после дренирования гнойного очага и комплексной терапии мальчик в удовлетворительном состоянии был переведен в профильное отделение иммунопатологии в РДКБ с целью дальнейшего дообследования и лечения.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует, что стойкая лихорадка, рецидивирующий афтозный стоматит, склонность к формированию гнойных очагов, в том числе жизнеугрожающих (абсцесс печени) могут быть проявлениями первичного иммунодефицитного состояния.

Хроническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – это один из частых первичных иммунодефицитов (ПИД), основным проявлением которого являются бактериальные (вызванные *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др.) и грибковые (вызванные *Candida albicans*, *Aspergillus species* и др.) инфекции легких, печени, лимфатических узлов и других органов [15]. По данным крупных международных исследований, частота встречаемости ХГБ – 1:200000 новорожденных, не было выявлено связи с этнической принадлежностью [16]. Среднее ежегодное число рожденных пациентов с ХГБ, по данным российского регистра, за последние 10 лет в среднем

составляет 7,6 человека, с максимумом в 2014 г. (11 человек), что свидетельствует о распространенности 1,5 на 100 000 новорожденных [17, с. 829–847]. Манифестация ХГБ в большинстве случаев происходит в возрасте до пяти лет [18], в то время как средний возраст постановки диагноза в нескольких исследованиях составлял от 2,5 до 4,5 лет [19, 20]. Инфекции, сопровождаемые лихорадкой, как правило, являются первым клиническим симптомом ХГБ, среди них встречаются пневмонии, лимфадениты, абсцессы печени и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) и др.

ХГБ характеризуется неспособностью лейкоцитов продуцировать активные формы кислорода и фагоцитировать микроорганизмы [21]. В данном клиническом примере четко прослеживается склонность к формированию гнойных очагов различной локализации, в т. ч. и жизнеугрожающей, где триггером была нетаксономическая группа комменсантных малопатогенных стрептококковых бактерий. Вторым ярким маркером, указывающим на дефект в иммунной системе, был рецидивирующий афтозный стоматит, который сопровождал каждый эпизод вирусной инфекции, и каждый раз у педиатра возникала потребность в назначении антибактериальной терапии.

Поэтому у детей, у которых прослеживается склонность к формированию гнойных очагов различной этиологии, необходимо исключить группу ПИД, т. к. прогноз жизни этих детей зависит от своевременной диагностики болезни и правильно выбранного лечения, в т. ч. и инфекционных осложнений.

Приведенные клинические примеры демонстрируют сложность диагностического поиска у ребенка с лихорадкой, отсроченность постановки диагноза от манифестации первых симптомов, что существенно влияло на качество жизни ребенка.

ДИАГНОСТИКА ЛИХОРАДОЧНЫХ СОСТОЯНИЙ У ДЕТЕЙ

В настоящее время не существует четко прописанного алгоритма обследования ребенка с длительной лихорадкой. К принципам отбора диагностической гипотезы можно отнести следующие: наиболее вероятный диагноз верифицируется первым, предпочтение отдают менее инвазивным исследованиям, попыток пробного лечения следует избегать.

Диагностический поиск при лихорадке неясного генеза необходимо начинать с тщательно собранного анамнеза. 1-й этап обследования включает: общий анализ крови, микроскопию толстого мазка крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин, ферритин), посев из зева, крови, мочи и кала, определение АСЛО, СРБ, ПКТ, пробу Манту/Диаскинтест, рентгенографию органов грудной клетки, реакции Видяля, анализ на ВИЧ. При отсутствии верификации переходим ко 2-му этапу: АНФ, антитела к ДНК, ревматоидный фактор, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA), LE-клетки, анализ на токсоплазмоз, бруцеллез, офтальмоскопия

щелевой лампой. 3-й этап включает различные инструментальные методы обследования: УЗИ сердца с сосудами (вегетации на клапанах, аневризма коронарных сосудов?), УЗИ органов брюшной полости, малого таза (абсцессы?), КТ придаточных пазух и сосцевидного отростка, скинтиография костей с технецием (остеомиелит?), исследование костного мозга, скинтиография всего тела с галлием (абсцессы, измененные л/у – опухоли?), КТ и МРТ всего тела [2]. Таким образом, в зависимости от клинической ситуации набор лабораторных и инструментальных методов может варьировать, при диагностическом поиске двигаемся от простого к сложному до верификации диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные препараты с жаропонижающей целью не должны назначаться для регулярного курсового приема несколько раз в день вне зависимости от уровня температуры, поскольку это резко изменяет температурную кривую, что может затруднить диагностику основного заболевания. При выборе лекарственного средства для детей особенно важно ориентироваться на препараты с наименьшим риском возникновения побочных эффектов. В настоящее время только парацетамол и ибупрофен полностью отвечают критериям высокой эффективности и безопасности и официально рекомендуются для широкого использования в педиатрической практике [15]. Применение антипиретиков возможно для устранения дискомфорта и плохого самочувствия, а не только с целью снизить температуру тела. Оба препарата

эффективны и имеют хороший профиль безопасности. При наличии боли и лихорадки – выбор в пользу ибупрофена. Оригинальный препарат ибупрофена (Нурофен®, Рекитт Бенкисер Хэлскэр Интернешнл Лтд, Великобритания) давно и широко применяется в ежедневной практике педиатра. Удобство в наличии широкой линейки разных форм ибупрофена: в зависимости от возраста ребенка применяют суспензию ибупрофена (100 мг в 5 мл) – с 3 мес. до 12 лет, с 6 лет – таблетки (200 мг), с 12 лет возможно назначение препарата Нурофен® 12+ (ибупрофен натрия дигидрат 256 мг, что соответствует дозе ибупрофена 200 мг)⁵⁻⁷.

Не рекомендуется чередование парацетамола и ибупрофена, т. к. это увеличивает риск передозировки и токсического эффекта, происходит суммация нежелательных явлений.

Таким образом, наша задача как клинициста выявить причину лихорадочного состояния у ребенка и лечить основное заболевание, при этом для улучшения самочувствия и качества жизни ребенка симптоматически использовать эффективные и безопасные жаропонижающие средства.



Поступила / Received 05.09.2024
Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2024
Принята в печать / Accepted 28.01.2025

⁵ Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен® 12+, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. РУ ЛП-001910.

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен® для детей, суспензия для приема внутрь [апельсиновая, клубничная]. РУ П N014745/01.

⁷ Инструкция по медицинскому применению препарата Нурофен®, таблетки, покрытые оболочкой, 200 мг. РУ П N013012/01.

Список литературы / References

1. Файзуллоев НФ, Ходжаева НМ. О лихорадке в «Каноне врачебной науки» Абуали Ибн Сино. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана*. 2018;8(2):286–290. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-lihoradke-v-kanone-vrachebnoy-nauki-abuali-ibn-sino/viewer>. Fajzulloev NF, Hodzhaeva NM. About fever in the "canon of medicine" of Abuali Ibn Sinao. *Vestnik Akademii meditsinskoy nauk Tadzhikistana*. 2018;8(2):286–290. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-lihoradke-v-kanone-vrachebnoy-nauki-abuali-ibn-sino/viewer>.
2. Баранов АА, Таточенко ВК, Бакрадзе МД. *Лихорадящий ребенок. Протоколы диагностики и лечения*. М.: ПедиатрЪ; 2017. 322 с.
3. Лошкина ЭЭ, Зайцева ОВ, Зайцева СВ. Лихорадка у детей: обзор национальных и международных исследований и клинических рекомендаций. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):153–159. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>. Lokshina EE, Zajceva OV, Zajceva SV. Fever in children: review of national and international studies and clinical guidelines. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(3):153–159. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-153-159>.
4. Сахиб Эль-Радхи А, Кэрролл Д, Кляйн Н (ред.). *Лихорадка у детей: клиническое руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 399 с.
5. Лошкина ЭЭ. Современный взгляд на рациональную терапию лихорадки у детей. *РМЖ*. 2013;(2):103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennyy_vzglyad_na_ratsionalnyuyu_terapiyu_lihoradki_u_detey. Lokshina EE. A modern view on the rational treatment of fever in children. *RMJ*. 2013;(2):103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Sovremennyy_vzglyad_na_ratsionalnyuyu_terapiyu_lihoradki_u_detey.
6. Førsvoll J, Kristoffersen EK, Øymar K. Incidence, clinical characteristics and outcome in Norwegian children with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis syndrome; a population-based study. *Acta Paediatr*. 2013;102(2):187–192. <https://doi.org/10.1111/apa.12069>.
7. Schindera F, Niederhöff H, Schindera S, Parvaresch R, Oschlies I. Periodisches Fieber, aphthous Stomatitis, Pharyngitis, zervikale Adenitis Das PFAPA-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2000;148(6):596–599. <https://doi.org/10.1007/s001120050601>.
8. Моисеев СВ, Рамеев ВВ. Дифференциальный диагноз системных ауто-воспалительных заболеваний. *Клиническая фармакология и терапия*. 2022;31(2):5–13. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13>. Moiseev SV, Rameev VV. Differential diagnosis of autoinflammatory diseases. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2022;31(2):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13>.
9. Лутфуллин ИЯ, Салугина СО, Даминова МА, Газизов ИМ. Современный взгляд на проблему PFAPA-синдрома (синдром Маршалла) у детей (клиническое наблюдение). *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(4):78–84. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).78-84](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84). Lutfullin IYa, Salugina SO, Daminova MA, Gazizov IM. A current view of pfapa-syndrome (Marshall syndrome) in children (clinical observation). *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(4):78–84. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14\(4\).78-84](https://doi.org/10.20969/VSKM.2021.14(4).78-84).
10. Amariljo G, Rothman D, Manthiram K, Edwards KM, Li SC, Marshall GS et al. CARRA PFAPA Consensus Treatment Plan Workgroup. Consensus treatment plans for periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome (PFAPA): a framework to evaluate treatment responses from the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) PFAPA work group. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12969-020-00424-x>.
11. Green C, Krafft H, Guyatt G, Martin D. Symptomatic fever management in children: A systematic review of national and international guidelines. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0245815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245815>.
12. Бакрадзе МД. Острые лихорадочные синдромы у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):185–192. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200963>. Bakradze MD. Acute febrile syndromes in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):185–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200963>.
13. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a metaanalysis and qualitative review. *Ann Pharmacother*. 2010;44(3):489–506. <https://doi.org/10.1345/aph.1M332>.

14. Magni AM, Scheffer DK, Bruniera P. Antipyretic effect of ibuprofen and dipyron in febrile children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(1):36–42. <https://doi.org/10.2223/JPED.2060>.
15. Kuhns DB, Alvord WG, Heller T, Feld JJ, Pike KM, Marciano BE et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2010;27(363):2600–2610. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007097>.
16. Мухина АА, Кузьменко НБ, Родина ЮА, Хорева АА, Моисеева АА, Швец ОА и др. Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):16–32. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32>.
Muxina AA, Kuzmenko NB, Rodina YuA, Xoreva AA, Moiseeva AA, Shvecz OA et al. Epidemiology of primary immunodeficiencies in the Russian Federation. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):16–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32>.
17. Leiding JW, Holland SM. Chapter 37 – Chronic granulomatous disease. In: Sullivan KE, Stiehm ER (eds.). *Stiehm's Immune Deficiencies*. 2nd Ed. Elsevier Inc.; 2020, pp. 829–847. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816768-7.00037-5>.
18. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ, Gennery AR, Morton L, Thrasher A et al. Special article: chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(2):211–218. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03644.x>.
19. Martire LM, Schulz R, Reynolds CF, Morse JQ, Butters MA, Hinrichsen GA. Impact of close family members on older adults' early response to depression treatment. *Psychol Aging*. 2008;23(2):447–452. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.23.2.447>.
20. Гатторно М. Аутовоспалительные заболевания у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):55–64. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>.
Gattorno M. Autoinflammatory diseases in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(2):55–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i2.973>.
21. Делягин ВМ. Первичные иммунодефициты в педиатрической практике. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 80 с.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Э.Э. Локшина

Написание текста – Э.Э. Локшина, Е.В. Стрига

Сбор и обработка материала – Э.Э. Локшина, Е.В. Стрига, Н.А. Савицкая

Обзор литературы – Э.Э. Локшина, Е.В. Куликова, Г.Б. Кузнецов

Анализ материала – О.В. Зайцева, Т.Ю. Беляева

Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина

Contribution of authors:

Concept of the article – Evelina E. Lokshina

Text development – Evelina E. Lokshina, Elena V. Striga

Collection and processing of material – Evelina E. Lokshina, Elena V. Striga, Natalia A. Savitskaya

Literature review – Evelina E. Lokshina, Elena V. Kulikova, Georgii B. Kuznetsov

Material analysis – Olga V. Zaytseva, Tatiana Yu. Belyaeva

Approval of the final version of the article – Olga V. Zaytseva, Evelina E. Lokshina

Информация об авторах:

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Стрига Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-1220-0320>; elenastriga@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Куликова Елена Вильевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-2467-8540>; ev_kulikova@mail.ru

Кузнецов Георгий Борисович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины; 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0002-8529-1518>; eorgikuznecov007@yandex.ru

Савицкая Наталья Александровна, к.м.н., заведующая 1-м педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; <https://orcid.org/0000-0002-5806-191X>; nata-savick@mail.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по лечебной работе, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Elena V. Striga, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1220-0320>; elenastriga@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Elena V. Kulikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2467-8540>; ev_kulikova@mail.ru

Georgii B. Kuznetsov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8529-1518>; eorgikuznecov007@yandex.ru

Natalia A. Savitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the 1st Pediatric Department, Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5806-191X>; nata-savick@mail.ru

Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Medical Work, Children's State Hospital of St Vladimir; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Эффективность эндоскопической хоанопластики без применения стентов у детей с врожденной атрезией хоан

А.И. Асманов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3116-6447>, Alan-asmanov@yandex.ru

Т.И. Гаращенко², <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

В.А. Белов^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2955-2015>, belov_v_a@mail.ru

А.С. Горохов^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6897-0597>, gorokhov@pedklin.ru

¹ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

² Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 117

Резюме

Введение. За последние десятилетия предложены различные хирургические методы лечения врожденной атрезии хоан, однако до настоящего времени отсутствует единое мнение об оптимальной операции для лечения данной нозологии. Это обусловлено в том числе частым осложнением хирургического лечения детей с атрезией хоан – рестенозом неохоаны.

Цель. Разработать наиболее оптимальный метод хирургической коррекции врожденной атрезии хоан у детей для повышения эффективности лечения, улучшения прогноза и качества жизни.

Материалы и методы. 157 детей в возрасте от 1 дня до 17 лет с врожденной атрезией хоан были распределены на 2 группы: 1-я группа представлена ранее не оперированными детьми, которым была выполнена эндоскопическая хоанопластика без применения стентов, 2-я группа – дети с врожденной атрезией хоан с рецидивом (ранее проведена хоанопластика с применением стентов), которым также была выполнена бесстентовая хоанопластика.

Результаты и обсуждение. Двусторонняя атрезия хоан диагностирована у 61 (38,9%) пациента, односторонняя – у 96 (61,1%). Среди пациентов с односторонней атрезией хоан правосторонняя атрезия зафиксирована у 54 (34,4%) детей, левосторонняя – у 42 (26,7%) исследуемых. После хирургического лечения при сравнении показателей качества жизни между 1-й и 2-й группами как в ближайшем, так и в отдаленном периодах не выявлены статистически значимые различия, при этом медиана показателя общего здоровья в 1-й группе составила 92 (90; 94), во 2-й группе 90 (88; 93) баллов уже спустя месяц после операции.

Выводы. Доказана высокая эффективность новых хирургических технологий лечения врожденной атрезии хоан у детей, включая отсутствие рецидивов при использовании хоанотомии без применения стентов в обеих группах.

Ключевые слова: врожденная атрезия хоан, диагностика, лечение, эндоскопическая хоанопластика, дети

Для цитирования: Асманов АИ, Гаращенко ТИ, Белов ВА, Горохов АС. Эффективность эндоскопической хоанопластики без применения стентов у детей с врожденной атрезией хоан. *Медицинский совет*. 2025;19(1):169–175. <https://doi.org/10.21518/ms2025-050>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of endoscopic choanoplasty without stents in children with congenital choanal atresia

Alan I. Asmanov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3116-6447>, Alan-asmanov@yandex.ru

Tatiana I. Garashchenko², <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, 9040100@mail.ru

Vladimir A. Belov^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0002-2955-2015>, belov_v_a@mail.ru

Anton S. Gorokhov^{1,4}, <https://orcid.org/0000-0001-6897-0597>, gorokhov@pedklin.ru

¹ Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

² The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia

Abstract

Introduction. Over the last decades, various surgical methods have been proposed for the treatment of congenital choanal atresia, but to date there is no consensus on the optimal operation for the treatment of this nosology. This is due to the frequent complication of surgical treatment of children with choanal atresia – restenosis of the newly created choana.

Aim. To develop the most optimal method of surgical correction of congenital choanal atresia in children to improve the effectiveness of treatment, prognosis and quality of life.

Materials and methods. 157 children aged from 1 day to 17 years with congenital choanal atresia were divided into two groups: Group 1 was represented by previously unoperated children who underwent endoscopic choanoplasty without stents, Group 2 – children with congenital choanal atresia with recurrence (previously underwent choanoplasty with stents) who also underwent stentless choanoplasty. The obtained results were compared between the groups.

Results. Bilateral choanal atresia was diagnosed in 61 (38.9%) patients, unilateral – in 96 (61.1%). Among the patients with unilateral choanal atresia, right-sided atresia was recorded in 54 (34.4%) children, left-sided atresia – in 42 (26.7%) of the studied patients. After surgical treatment, comparing the quality of life, indicators between the 1st and 2nd groups, both in the immediate and distant periods, no statistically significant differences were revealed, with the median general health score in the 1st group being 92 (90; 94), in the 2nd group 90 (88; 93) points already one month after surgery.

Conclusions. High efficacy of new surgical technologies for the treatment of congenital choanal atresia in children, including the absence of recurrences when using choanotomy without stents in both groups, has been proved.

Keywords: congenital choanal atresia, diagnosis, treatment, endoscopic choanoplasty, children

For citation: Asmanov AI, Garashchenko TI, Belov VA, Gorokhov AS. Effectiveness of endoscopic choanoplasty without stents in children with congenital choanal atresia. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):169–175. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-050>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная атрезия хоан (ВАХ) в настоящее время остается одним из наиболее распространенных пороков развития полости носа с частотой встречаемости 1 случай на 5000–8000 живорожденных детей [1–4]. Около 75% пациентов с двусторонней атрезией хоан (ДВАХ) имеют другие сопутствующие врожденные аномалии, такие как ассоциация с CHARGE-синдромом, различные пороки сердца, краниофациальной зоны, мягкого и твердого нёба, заболевания нижних дыхательных путей и др. Наиболее распространенной формой заболевания является односторонняя врожденная атрезия хоан (ОВАХ), которая составляет 60–75% случаев, тогда как ДВАХ составляет примерно 25–40% [5–7]. Отмечается, что ВАХ чаще встречается у женщин, чем у мужчин, однако имеются данные, указывающие на соотношение женщин и мужчин 2:1 [8, 9], тогда как в других источниках говорится о преимущественной распространенности заболевания среди женского населения [10, 11].

Основным проявлением ВАХ является нарушение носового дыхания, которое при ДВАХ проявляется при рождении асфиксией, требующей незамедлительной помощи, включающей искусственную вентиляцию легких, трахеотомию и ряд других реанимационных мероприятий [12]. Неправильная оценка клинических проявлений, задержка реанимационных и лечебных мероприятий, которые направлены на восстановление дыхания, способны привести к тяжелым нарушениям, а в некоторых случаях и к летальному исходу, т. к. первые 6–12 мес. жизни дети, как правило, не могут дышать ртом [13–19].

Актуальной проблемой хирургической коррекции ВАХ остается высокая частота рецидивов – рестеноз неохоаны, что часто является следствием травматичного доступа, наличия длительно стоящих стентов и недостаточного ухода в послеоперационном периоде, в связи с чем предпочтительным является метод с наименьшей частотой повторной облитерации [20, 21]. Частота рестеноза, или повторного возникновения атрезии хоаны после оперативного

лечения, является одной из ключевых проблем при лечении пациентов с атрезией хоан и во многом зависит от того, какая хирургическая тактика была применена при первоначальном вмешательстве [22].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что к развитию рестеноза и образованию грануляционной ткани у детей с ВАХ приводят инфекция или реакция на стент как на инородное тело, в связи с чем стентирование принято считать первостепенным фактором образования грануляций [23–25]. Так, по данным ряда авторов у пациентов, не подвергавшихся стентированию, значительно короче сроки реабилитации, что в значительной мере снижает риски образования грануляционной ткани и минимизирует риски рестенозирования¹ [26–27]. В исследовании, проведенном J. Gosepath et al., было показано, что образование грануляционной ткани вторично по отношению к стентированию. Частота стенозов в группе со стентированием составила 35%, а в группе без стентирования – 11% [28]. В работе M.D. Bajin et al. описаны результаты лечения 83 пациентов, которым были установлены стенты, у 47 пациентов был отмечен стеноз неохоаны. При сроке проведения операции в 1–10 дней жизни (73 случая) рецидив был диагностирован у 32 (43,8%) детей. В возрасте 11–30 дней жизни (39 пациентов) – в 15 (37,5%) случаях стеноза соответственно [29].

Нами проведено исследование, **целью** которого являлась разработка наиболее оптимального метода хирургической коррекции врожденной атрезии хоан у детей, для повышения эффективности лечения, улучшения прогноза и качества жизни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 157 детей в возрасте от 1 дня до 17 лет, всем пациентам установлен диагноз «врожденная атрезия хоан». Критерии включения:

¹ Гарашенко ТИ. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей: автореф. дис.... д-ра мед. наук: 14.00.35, 14.00.04. Москва; 1996. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zbwest>.

подтвержденный диагноз «врожденная атрезия хоан», возраст пациентов от 1 дня до 17 лет, отсутствие противопоказаний к оперативному лечению со стороны органов и систем. Критерии исключения: наличие противопоказаний к оперативному вмешательству по соматическому состоянию, которые обуславливают высокие риски интраоперационных и анестезиологических осложнений, нецелесообразность проведения коррекции атрезии хоан в виду сопутствующих пороков черепно-лицевой зоны (расщелина твердого и мягкого нёба, некоторые варианты синдрома Аперта и Крузона), тяжелое поражение центральной нервной системы (ЦНС) и головного мозга, ввиду отсутствия перспектив самостоятельного дыхания.

Все дети были госпитализированы и получали лечение в отделении оториноларингологии Института педиатрии и детской хирургии им. академика Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

По данным проведенного исследования двусторонняя атрезия хоан диагностирована у 61 (38,9%) пациента, односторонняя – у 96 (61,1%). Среди пациентов с односторонней атрезией хоан, правосторонняя атрезия зафиксирована у 54 (34,4%) детей, левосторонняя – у 42 (26,7%). Учитывая специфику течения врожденной атрезии хоан у детей, важное значение придавалось диагностике сопутствующих заболеваний. Нами были тщательно обследованы все 157 детей (100%) на предмет наличия сопутствующих заболеваний по другим органам и системам. Было выявлено, что в структуре сопутствующей патологии у детей с атрезией хоан лидирующее место занимали пороки сердца, диагностированные у 42 (26,7%) детей, заболевания нервной системы у 36 (22,9%) детей, заболевания мочеполовой системы были обнаружены у 7 (4,5%), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у 7 (4,5%), дыхательной системы у 5 (3,1%), заболевания эндокринной системы у 4 (2,5%).

Пациенты или их законные представители были информированы о проводимом исследовании и дали письменное согласие на участие. Им были заранее объяснены риски и потенциальный исход, были разъяснены детали хирургической операции, подчеркивалось, что участие в исследовании является добровольным.

Распределение по группам:

■ 1-я группа – ранее не оперированные пациенты с врожденной атрезией хоан – 119 детей, которым была выполнена эндоскопическая хоанопластика без применения стентов,

■ 2-я группа – 38 детей с рестенозом хоаны после ранее проведенной хоанопластики с применением стентов.

При поступлении проводился тщательный сбор анамнеза, внешний осмотр пациента, рутинный инструментальный осмотр лор-органов, в исследовании применяли как ригидную эндоскопию полости носа, так и фибриноэндоскопию на всех этапах лечения детей – до операции, при промежуточных осмотрах и при осмотре в катамнезе.

Все обследованные пациенты были госпитализированы для проведения оперативного лечения: эндоскопическая хоанопластика первичная и реконструктивная эндоскопическая хоанопластика при рестенозах.

Эндоскопическая хоанопластика с формированием задних септальных васкуляризированных лоскутов без применения стентов выполнялась всем пациентам с использованием двух разработанных техник фиксации лоскутов в неохоане: способ фиксации лоскутов слизистой оболочки в хоане у пациентов после хоанопластики при помощи синус-катетера ЯМИК (патент № 2674876 от 13 декабря 2018 г.), способ фиксации септальных лоскутов слизистой оболочки в хоане при помощи фибринового клея (патент № 2789967 от 14 февраля 2023 г.). Данный хирургический подход позволил минимизировать раневую поверхность и ускорить процесс эпителизации, что положительно влияет на отдаленные результаты, а также позволяет избежать необходимости ношения стента / трубки в полости носа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование вошли 89 девочек и 68 мальчиков. Медиана возраста исследуемых детей составила 2 (от 0 до 17) [0; 4] года. Распределение всех пациентов по возрасту на момент первичного поступления в стационар представлено на *рис. 1*.

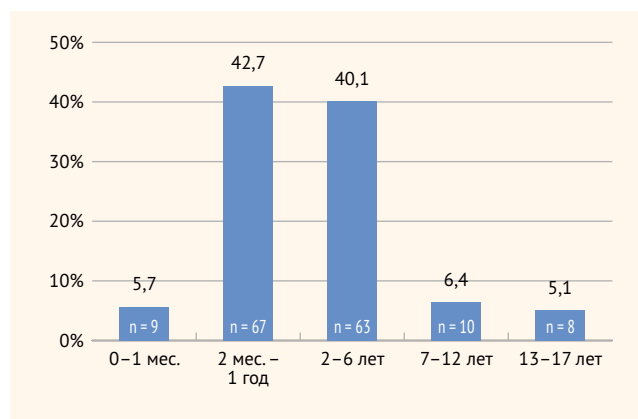
Большинство пациентов, находившихся под нашим наблюдением, – это грудные дети и дети младшего возраста – 130 (82,8%). В возрастном составе исследуемых между двумя группами статистически значимых различий отмечено не было ($p > 0,05$).

В ходе сбора анамнеза у детей с ВАХ уделяли особое внимание акушерско-гинекологическому анамнезу матерей (*табл. 1*). По данным анамнестического исследования 10 (7,2%) матерей имели контакт или проживали в районах, где применяются пестициды для обработки сельскохозяйственных культур.

Преждевременные роды и низкий вес при рождении также играли важную роль в исходе беременности у матерей детей с ВАХ. Преждевременно родились 75 (47,8%) детей с ВАХ, что подчеркивает значимость данной патологии как фактора, способствующего преждевременным родам. Следует также отметить, что 65 пациентов родились в период после возникновения пандемии новой

● **Рисунок 1.** Распределение детей ($n = 157$) с атрезией хоан на момент госпитализации в стационар

● **Figure 1.** Distribution of children ($n = 157$) with choanal atresia at the time of hospitalization in the hospital



коронавирусной инфекции и 37 (26,8%) матерей отметили, что перенесли COVID-19 на различных сроках беременности, из них 11 (7,9%) в I триместре.

У 47 (29,9%) пациентов, поступивших на оперативное лечение, был проведен анализ мукоцилиарного клиренса (МЦК) до и через 6 мес. после операции. У детей с односторонней формой атрезии функцию цилиарного эпителия изучали как со здоровой стороны, так и со стороны атрезии. В нашем исследовании частота биения ресничек (ЧБР) у большинства детей с двусторонней формой атрезии (87,6%) до операции снижена и составила в среднем $2,6 \pm 0,6$ Гц. У детей с односторонней формой на стороне атрезии ЧБР также была снижена и составила $2,2 \pm 0,4$ Гц ($p > 0,05$), а исследование на здоровой стороне показало, что ЧБР не отличалась от нормальных значений – $4,1 \pm 0,5$ Гц. Однако в отдаленном послеоперационном периоде через 6 мес. у 150 детей (96,1%) уже отмечались нормальные показатели с обеих сторон, что составило в среднем $4,3 \pm 0,5$ Гц, что статистически значительно различалось по сравнению с показателями до операции ($p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии тотальной назальной обструкции на функцию цилиарного эпителия, что обусловлено отсутствием аэрации полости носа.

Пациентам с двусторонней атрезией хоан передняя активная риноманометрия (ПАРМ) проводилась только в послеоперационном периоде и при катamnестическом обследовании (табл. 2). Основными показателями, оцениваемыми при ПАРМ, является суммарный общий поток (СОП) и суммарное сопротивление в каждой половине полости носа. Детям с односторонней атрезией (18 человек) исследование проводилось дополнительно в предоперационном периоде, но только с непораженной стороны. Таким образом, улучшение показателей ПАРМ после проведенного оперативного вмешательства в нашем исследовании у группы с односторонней и двусторонней ВАХ составило 33 и 61% соответственно. Полученные данные соответствуют показателям нормального воздушно-го потока.

Качество жизни пациентов с врожденной атрезией хоан было оценено нами у 157 пациентов (100%) до оперативного лечения, у 86 пациентов (54,8%) через 4 нед., у 76 (48,4%) спустя 3 мес. и у 71 (45,2%) спустя 6 мес. после операции. Все исследуемые (100%) 2-й группы ($n = 38$), которые были представлены детьми с ВАХ и рестенозом, были ранее прооперированы в других клиниках по методике хоанотомии с применением стентов (длительность ношения от 1 до 6 мес.) (рис. 2).

Медиана показателя психологического здоровья (ПЗ) и эмоционального функционирования (ЭФ) до операции составила в 1-й группе 67 (63; 69) и 68 (60; 72) баллов, а во 2-й группе – 59 (59; 65) и 58 (58; 63), что статистически значительно различается ($p < 0,001$).

Проводилась оценка качества жизни в группах исследования через 4 нед. после операции. Наиболее высокими показателями в группах были боль и социальное функционирование (СФ), медиана которых в 1-й группе составила 90 (86; 93) и 90 (89; 93) баллов, во 2-й группе – 89 (85; 92)

● **Таблица 1.** Акушерско-гинекологический анамнез матерей
● **Table 1.** Obstetric and gynecologic history of mothers

Характеристики	Группа 1	Группа 2	Уровень значимости – p
Патология течения беременности	44 (36,9%)	15 (39,5%)	$p = 0,782$
Соматическая патология матери	11 (9,2%)	4 (10,5%)	$p = 0,759$
Мертворождение в анамнезе	8 (7,6%)	2 (6,1%)	$p = 0,887$
Выкидыши	7 (6,7%)	2 (6,1%)	$p = 0,998$
Рождение детей с иными врожденными пороками развития	1 (0,9%)	1 (3%)	$p = 0,422$
Наличие врожденных пороков в семье	4 (3,8%)	1 (3%)	$p = 0,834$
Наличие контакта с пестицидами	8 (7,6%)	2 (6,1%)	$p = 0,887$
COVID-19 в I триместре беременности	9 (8,6%)	2 (6,1%)	$p = 0,803$

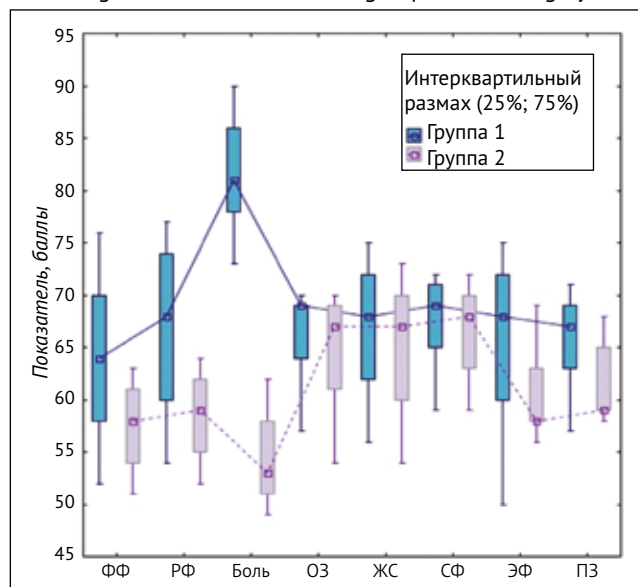
● **Таблица 2.** Показатели суммарного объемного потока при носовом дыхании у детей с врожденной атрезией хоан
● **Table 2.** Total volumetric flow parameters during nasal breathing in children with congenital choanal atresia

Группа	Абс.	ПАРМ до операции, мл/с	ПАРМ на 6-е сут. после операции	ПАРМ ч/з 1 год после операции	%
Односторонняя атрезия	25	$376 \pm 2,7$	$378 \pm 1,7$ $p_1 = 0,011$	$501 \pm 2,3$ $p_1 < 0,001$	15,9
Двусторонняя атрезия	7	-	$312 \pm 2,56$	$503 \pm 1,98$ $p_2 < 0,001$	4,5

Примечание. Значение ПАРМ в исследуемых группах: p_1 – уровень значимости различий между ПАРМ до и ПАРМ на 6-е сут. или через 1 год после операции; p_2 – уровень значимости различий между ПАРМ на 6-е сут. или через 1 год после операции.

● **Рисунок 2.** Оценка качества жизни детей с врожденной атрезией хоан в группах до операции

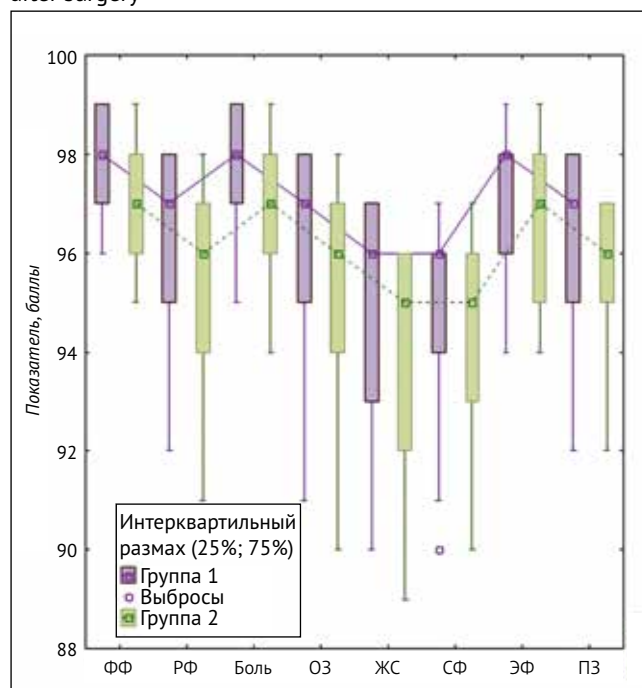
● **Figure 2.** Assessment of the quality of life of children with congenital choanal atresia in groups before surgery



Примечание. ФФ – физическое функционирование; РФ – ролевое функционирование; ОЗ – общее здоровье; ЖС – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; ЭФ – эмоциональное функционирование; ПЗ – психологическое здоровье.

● **Рисунок 3.** Оценка качества жизни больных детей с врожденной атрезией хоан в группах через 6 мес. после операции

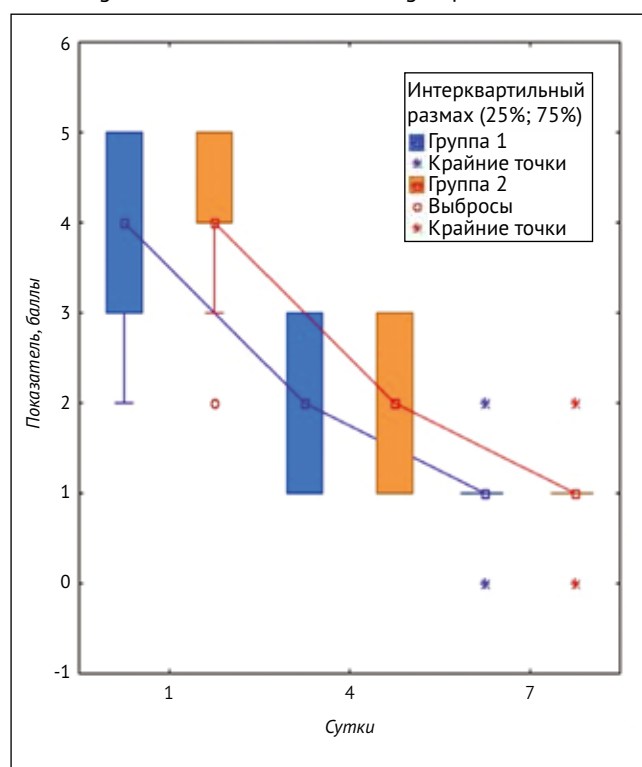
● **Figure 3.** Assessment of the quality of life of pediatric patients with congenital choanal atresia in groups 6 months after surgery



Примечание. ФФ – физическое функционирование; РФ – ролевое функционирование; ОЗ – общее здоровье; ЖС – жизнеспособность; СФ – социальное функционирование; ЭФ – эмоциональное функционирование; ПЗ – психологическое здоровье.

● **Рисунок 4.** Оценка по ВАШ в послеоперационном периоде у детей с врожденной атрезией хоан в группах

● **Figure 4.** VAS score in the postoperative period in children with congenital choanal atresia in the groups



и 89 (87; 91) баллов соответственно ($p = 0,258$ и $p = 0,057$). Наиболее низкими были показатели ролевого функционирования (РФ) и физического функционирования (ФФ), медиана которых составила в 1-й группе 87 (84; 89) и 88 (84; 89) баллов соответственно, во 2-й группе – 86 [83; 87] и 87 [83; 88] баллов ($p = 0,133$ и $p = 0,100$). Статистически значимые различия не обнаружены при сравнении между группами через 4 нед. после оперативного вмешательства ($p > 0,05$).

Качество жизни пациентов в группах в отдаленном периоде оценивалось спустя 6 мес. после операции. Медиана ФФ была наиболее высокой в обеих группах и составляла в 1-й группе 98 (97; 99) и во 2-й группе 97 (96; 98) баллов ($p = 0,230$). Медиана боли составила в 1-й группе 98 (97; 99) и во 2-й группе 97 (96; 98) баллов ($p = 0,063$) (рис. 3).

Наиболее низкими в обеих группах остались показатели жизнеспособности (ЖС) и социального функционирования (СФ), в 1-й группе медиана составила 96 (93; 97) и 96 (94; 96) баллов, во 2-й группе – 95 (92; 96) и 95 (93; 96) баллов соответственно ($p = 0,100$ и $p = 0,163$).

Также у всех детей с врожденной атрезией хоан оценивали болевой синдром с помощью 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) до, через сутки после хоанопластики без применения стентов в группах исследования. Между 1-й ($n = 119$) и 2-й группами ($n = 38$) статистически значимых различий не обнаружено ($p > 0,05$) (рис. 4).

Уже на 4-е сут. показатели боли по ВАШ в 1-й группе составили 2 (1; 3) балла, как и во 2-й группе 2 (1; 3) балла ($p_2 = 0,588$). На 7-е сут. после хоанопластики без

● **Таблица 3.** Оценка послеоперационных жалоб пациентов в ближайшем и отдаленном периодах

● **Table 3.** Evaluation of postoperative complaints of patients in the immediate and late follow up periods

Симптом	1-е сут. Ме (Q25; Q75)		3-я нед. Ме (Q25; Q75)		p – уровень значимости
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Носовое дыхание	3 (3; 4)	3 (2; 4)	6 (6; 7)	5 (5; 7)	$p_1 = 0,498$ $p_2 = 0,093$
Образование корок	-	-	6 (6; 7)	6 (5; 7)	$p_2 = 0,527$
Отделяемое из носа (ринорея)	7 (7; 8)	6 (6; 8)	8 (7; 9)	8 (7; 8)	$p_1 = 0,058$ $p_2 = 0,936$
Симптом	3 мес. Ме (Q25; Q75)		6 мес. Ме (Q25; Q75)		p – уровень значимости
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	
Носовое дыхание	7 (6; 8)	7 (6; 8)	9 (8; 9)	9 (8; 10)	$p_3 = 0,998$ $p_4 = 0,845$
Образование корок	8 (7; 9)	8 (7; 8)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	$p_3 = 0,517$ $p_4 = 0,835$
Отделяемое из носа (ринорея)	9 (8; 9)	9 (8; 10)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	$p_3 = 0,912$ $p_4 = 0,835$

Примечания. p_1 – сравнение показателей в 1-й и 2-й группах спустя сутки после операции, p_2 – сравнение показателей в 1-й и 2-й группах спустя 4 сут. после операции, p_3 – сравнение показателей в 1-й и 2-й группах спустя 3 мес. после операции, p_4 – сравнение показателей в 1-й и 2-й группах спустя 6 мес. после операции.

применения стентов медиана боли в 1-й и 2-й группах составила 1 (1; 1) балл ($p_3 = 0,402$).

Был проведен опрос детей (родителей / опекунов) на предмет жалоб после операции при ВАХ (табл. 3). Так, уже на 1-е сут. после хоанопластики без применения стентов в 1-й группе ($n = 119$) медиана носового дыхания составила 3 (3; 4) балла, во 2-й группе ($n = 38$), которая была представлена детьми с ВАХ и рестенозом, – 3 (2; 4) балла, что статистически значимо не различалось ($p = 0,498$). Однако уже спустя 4 нед. после оперативного вмешательства медиана носового дыхания в 1-й группе составила 6 (6; 7) баллов, во 2-й группе 5 (5; 7) баллов ($p = 0,093$).

Жалобы на ринорею (отделяемое из носа) практически отсутствовали в обеих группах уже спустя сут. после хоанопластики без применения стентов, и медиана в 1-й группе составила 7 (7; 8) баллов, во 2-й группе – 6 (6; 8) баллов, что значимо не различалось ($p = 0,058$).

Всем пациентам в раннем и отдаленном послеоперационном периодах было выполнено эндоскопическое исследование полости носа с целью оценки состояния неохоаны, состоятельности лоскутов слизистой оболочки, признаков рубцевания и стенозирования. Данные исследования показали, что ни в одном из представленных случаев не отмечено полного рестенозирования неохоаны, у 153 (97,4%) пациентов полностью восстановилось носовое дыхание. Несмотря на адекватный просвет неохоаны, у 4 (2,5%) пациентов носовое дыхание не восстановилось, ввиду сопутствующих заболеваний со стороны ЦНС, нижних дыхательных путей, пороков развития черепно-лицевой зоны и других сопутствующих состояний. Ревизионное хирургическое вмешательство потребовалось 3 (1,9%) детям ввиду синехий в задних отделах полости носа без признаков рестенозирования неохоаны.

ВЫВОДЫ

Доказана высокая эффективность новых хирургических технологий лечения врожденной атрезии хоан у детей. Одним из важных преимуществ предложенного хирургического подхода является очень низкая частота рецидива, т. е. рестенозирования хоаны (2,1%). Так, в обеих группах обследованных пациентов при проведении оперативного вмешательства методом хоанотомии без применения стентов отсутствовали случаи полного рестенозирования, 3 пациента (1,9%) были реоперированы по поводу синехий в задних отделах носа без признаков рубцового стеноза.

При оценке качества жизни у детей с различными формами атрезии хоан после хоанопластики без применения стентов как в ближайшем, так и в отдаленном периодах ни по одному из исследуемых параметров не обнаружено статистически значимых различий.

Разработана и внедрена тактика дифференцированной хирургической коррекции без применения стентов при различных формах врожденной атрезии хоан у детей, основанная на формировании васкуляризированных задних септальных лоскутов и фиксации их при помощи баллонного катетера или фибринового клея.

Доказана клиническая эффективность предложенной методики хоанопластики без применения стентов у пациентов различных возрастных групп, включая детей первого года жизни. У преимущественного числа пациентов (96,2%) отмечается полное восстановление носового дыхания, отсутствие болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, сокращение сроков госпитализации и реабилитации.



Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025

Принята в печать / Accepted 18.02.2025

Список литературы / References

- Murray S, Luo L, Quimby A, Barrowman N, Vaccani JP, Caulley L. Immediate versus delayed surgery in congenital choanal atresia: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;119:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.01.001>.
- Abdullah B, Singh S. Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy: A Comprehensive Review of Current Techniques and Technologies. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(7):3441. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073441>.
- D'Eredità R, Lens MB. Contact-diode laser repair of bony choanal atresia: a preliminary report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2008;72(5):625–628. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.01.011>.
- Brietzke SE, Puszt MD. An anatomically based analysis of objectively measured pediatric snoring: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(3):561–566. <https://doi.org/10.1177/0194599814564543>.
- Hackenberg S, Renson A, Röseler SM, Baumann I, Topcuoglu MY, Hebestreit H. Pädiatrische Rhinologie. *Laryngorhinootologie*. 2024;103(5 01):S188–S213. <https://doi.org/10.1055/a-2178-2957>.
- Gnagi SH, Schraff SA. Nasal obstruction in newborns. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(4):903–922. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.04.007>.
- Kim TK, Jeong JY. Deviated nose: Physiological and pathological changes of the nasal cavity. *Arch Plast Surg*. 2020;47(6):505–515. <https://doi.org/10.5999/aps.2020.01781>.
- Kurosaka H. Choanal atresia and stenosis: Development and diseases of the nasal cavity. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2019;8(1):e336. <https://doi.org/10.1002/wdev.336>.
- Zawawi F, McVey MJ, Campisi P. The Pathogenesis of Choanal Atresia. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;144(8):758–759. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.1246>.
- Ramsden JD, Campisi P, Forte V. Choanal atresia and choanal stenosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2009;42(2):339–352. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.001>.
- Ouattassi N, Wissam E, Asmae A, Zaki Z, El Alami MN. Current Management of Congenital Choanal Atresia: Litteratur Review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(3):2227–2234. <https://doi.org/10.1007/s12070-022-03398-2>.
- Patel VA, Carr MM. Congenital nasal obstruction in infants: A retrospective study and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;99:78–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.05.023>.
- Habibullah A, Mogharbel AM, Alghamdi A, Alhazmi A, Alkhatib T, Zawawi F. Characteristics of Choanal Atresia in Patients With Congenital Anomalies: A Retrospective Study. *Cureus*. 2022;14(9):e28928. <https://doi.org/10.7759/cureus.28928>.
- Randall DA. Current Indications for Tonsillectomy and Adenoidectomy. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(6):1025–1030. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2020.06.200038>.
- Taghiloo H, Halimi Z. The frequencies of different types of nasal septum deviation and their effect on increasing the thickness of maxillary sinus mucosa. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2019;13(3):208–214. <https://doi.org/10.15171/joddd.2019.032>.
- Walsh J, Rastatter J. Neonatal Tracheostomy. *Clin Perinatol*. 2018;45(4):805–816. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.07.014>.
- Alvo A, Villarroel G, Sedano C. Neonatal nasal obstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(10):3605–3611. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06546-y>.
- Bangiyev NB, Govil N, Sheyn A, Hauptert M, Thottam PJ. Novel application of steroid eluting stents in choanal atresia repair: a case series. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(1):79–82. <https://doi.org/10.1177/0003489416671533>.
- Bartel R, Levorato M, Adroher M, Cardelus S, Diaz A, Lacima J et al. Performance of endoscopic repair with endonasal flaps for congenital choanal atresia. A systematic review. *Acta Otorhinolaryngol Esp (Engl Ed)*. 2021;72(1):51–56. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.01.002>.

20. Saafan ME. Endoscopic management of congenital bilateral posterior choanal atresia: value of using stents. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(1):129–134. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1956-0>.
21. Meleca JB, Anne S, Hopkins B. Reducing the need for general anesthesia in the repair of choanal atresia with steroid-eluting stents: a case series. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;118:185–187. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.01.004>.
22. Urbančić J, Vozel D, Battelino S, Boršoš I, Bregant L, Glavan M et al. Management of Choanal Atresia: National Recommendations with a Comprehensive Literature Review. *Children.* 2023;10(1):91. <https://doi.org/10.3390/children10010091>.
23. Егоров ВИ, Юнусов АС, Сайдуллаева АИ. Использование трансептального доступа при хирургическом лечении врожденных атрезий хоан в детском возрасте. *Российская оториноларингология.* 2017;6(91):51–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-6-51-55>.
- Егоров ВИ, Юнусов АС, Сайдуллаева АИ. The use of transeptal access in the surgical treatment of congenital atresia of hoan in childhood. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya.* 2017;6(91):51–55. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-6-51-55>.
24. Eravci FC, Uçar G, Özcan KM, Çolak M, Ergün Y, Açıkgöz Y et al. The effect of chemotherapy on olfactory function and mucociliary clearance. *Support Care Cancer.* 2021;29(3):1635–1641. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05639-y>.
25. Bajin MD, Önay Ö, Günaydin RÖ, Ünal ÖF, Yücel ÖT, Akyol U, Aydın C. Endonasal choanal atresia repair; evaluating the surgical results of 58 cases. *Türk J Pediatr.* 2021;63(1):136–140. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.01.016>.
26. Raposo-Amaral CE, Ghizoni E, Raposo-Amaral CA. Apert Syndrome: Selection Rationale for Midface Advancement Technique. *Adv Tech Stand Neurosurg.* 2023;46:245–266. https://doi.org/10.1007/978-3-031-28202-7_13.
27. Gilony D, Scheuerman O, Kornreich L, Hod R, Raveh E. Unilateral Choanal Atresia Presenting With Congenital Respiratory Distress and Recurrent Cyanotic Episodes. *Ear Nose Throat J.* 2023;102(9):NP429–NP431. <https://doi.org/10.1177/01455613211020978>.
28. Gosepath J, Santamaria VE, Lippert BM, Mann WJ. Forty-one cases of congenital choanal atresia over 26 years-retrospective analysis of outcome and technique. *Rhinology.* 2007;45(2):158–163. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708465/>.
29. Bajin MD, Önay Ö, Günaydin RÖ, Ünal ÖF, Yücel ÖT, Akyol U, Aydın C. Endonasal choanal atresia repair; evaluating the surgical results of 58 cases. *Türk J Pediatr.* 2021;63(1):136–140. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2021.01.016>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **А.И. Асманов, Т.И. Гаращенко**
 Концепция и дизайн исследования – **А.И. Асманов**
 Написание текста – **А.И. Асманов, В.А. Белов**
 Сбор и обработка материала – **А.И. Асманов, В.А. Белов**
 Обзор литературы – **В.А. Белов**
 Анализ материала – **А.С. Горохов**
 Статистическая обработка – **А.С. Горохов**
 Редактирование – **А.И. Асманов, Т.И. Гаращенко**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.И. Асманов, Т.И. Гаращенко**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Alan I. Asmanov, Tatiana I. Garashchenko**
 Study concept and design – **Alan I. Asmanov**
 Text development – **Alan I. Asmanov, Vladimir A. Belov**
 Collection and processing of material – **Alan I. Asmanov, Vladimir A. Belov**
 Literature review – **Vladimir A. Belov**
 Material analysis – **Anton S. Gorokhov**
 Statistical processing – **Anton S. Gorokhov**
 Editing – **Alan I. Asmanov, Tatiana I. Garashchenko**
 Approval of the final version of the article – **Alan I. Asmanov, Tatiana I. Garashchenko**

Информация об авторах:

Асманов Алан Исмаилович, к.м.н., руководитель отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ассистент кафедры оториноларингологии института хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2; Alan-asmanov@yandex.ru
Гаращенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства; Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, к. 2; 9040100@mail.ru
Белов Владимир Алексеевич, к.м.н., заведующий отделением оториноларингологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ассистент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; belov_v_a@mail.ru
Горохов Антон Сергеевич, к.м.н., заведующий отделением анестезиологии-реанимации, врач – анестезиолог-реаниматолог, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии имени академика Ю.Е. Вельтищева; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; ассистент кафедры, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117; gorokhov@pedklin.ru

Information about the authors:

Alan I. Asmanov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Acute and Chronic Pathology of the Ear, Throat and Nose, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Faculty of Pediatrics, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; Alan-asmanov@yandex.ru
Tatiana I. Garashchenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Scientific Secretary, The National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia; 9040100@mail.ru
Vladimir A. Belov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Otorhinolaryngology, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Assistant Professor of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; belov_v_a@mail.ru
Anton S. Gorokhov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology-Intensive Care Unit, Anesthesiologist-Intensive Care Unit, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; Assistant Professor at the Department of Innovative Pediatrics and Pediatric Surgery, Pirogov National Medical Research University; 117, Leninskiy Ave., Moscow, 119571, Russia; gorokhov@pedklin.ru

Преимущества мультиштаммовых пробиотиков в терапии инфекционных заболеваний у детей

М.В. Алагова¹, milana.alagova@yandex.ru, В.А. Ратников^{1,2}, К.В. Силав^{1,3}, К.Д. Ермоленко^{1,2}, Т.В. Потапова^{3,4}, А.К. Ратникова⁵

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

² Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

³ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49

⁴ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

⁵ Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

Резюме

Статья посвящена исследованию пробиотиков, их механизмов действия и клинического применения. Пристальное внимание уделено механизмам действия пробиотиков, включая конкуренцию с патогенами за питательные субстраты и сайты адгезии, синтез антимикробных метаболитов (бактериоцины, органические кислоты), укрепление кишечного барьера и модуляцию иммунного ответа. Отдельно рассмотрены риски применения пробиотиков, включая возможность развития системных инфекций, метаболических нарушений и иммунной гиперстимуляции. Подчеркивается необходимость строгого контроля безопасности штаммов, включая их идентификацию, изучение функциональной активности и подтверждение эффективности в рандомизированных клинических исследованиях. Пристальное внимание уделяется преимуществам мультиштаммовых пробиотиков, которые демонстрируют синергетический эффект за счет комбинации различных штаммов, повышающих терапевтическую эффективность. Приведены данные клинических исследований, подтверждающих их преимущества в лечении кишечных инфекций, антибиотик-ассоциированной диареи, острых респираторных заболеваний и других состояний. 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* в проведенных исследованиях подтвердили способность значительно повышать эффективность стандартного лечения диареи вне зависимости от этиологии, снижая риск длительной диареи. В восьми исследованиях было продемонстрировано, что мультиштаммовые пробиотики усиливали иммунную защиту и защитные свойства слизистых оболочек как при инфекционных диареях, так и при респираторных заболеваниях. Результаты проведенного анализа свидетельствуют о значительной перспективности применения мультиштаммовых пробиотиков для профилактики и лечения инфекционных заболеваний у детей, однако отмечается необходимость дальнейших исследований для уточнения их долгосрочных эффектов и безопасности.

Ключевые слова: мультиштаммовые пробиотики, микробиота, иммунная защита, дети, антагонистическая активность

Для цитирования: Алагова МВ, Ратников ВА, Силав КВ, Ермоленко КД, Потапова ТВ, Ратникова АК. Преимущества мультиштаммовых пробиотиков в терапии инфекционных заболеваний у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(1):176–184. <https://doi.org/10.21518/ms2025-101>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Advantages of multi-strain probiotics in the treatment of infectious diseases in children

Milana V. Alagova¹, milana.alagova@yandex.ru, Viacheslav A. Ratnikov^{1,2}, Ksenia V. Silav^{1,3}, Konstantin D. Ermolenko^{1,2}, Tatiana V. Potapova^{3,4}, Anna K. Ratnikova⁵

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

² St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

³ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia

⁴ First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

⁵ North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

Abstract

The article is devoted to the study of probiotics, their principle of action and clinical application. Particular attention is paid to the mechanisms of action of probiotics, including competition with pathogens in nutrient substrates and adhesion sites, synthesis of antimicrobial metabolites (bacteriocins, organic acids), intestinal barrier and modulation of the immune response. Additional considerations of the risks of using probiotics, including the possibility of developing systemic diseases,

metabolic abilities and hyperstimulation of the immune system. The need for strict control of the safety of strains, including their identification, study of functional activity and confirmation of effectiveness in randomized economic studies is emphasized. Particular attention is paid to the benefits of multi-strain probiotics, which exhibit a synergistic effect due to different strains that increase therapeutic efficacy. In providing research data confirming their benefits in the fight against intestinal infections, antibiotic-associated diarrhea, respiratory diseases and other conditions. 14 species of live probiotic bacteria in high concentrations: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum* in the studies confirmed the ability to significantly increase the effectiveness of standard treatment for diarrhea regardless of etiology, reducing the risk of prolonged diarrhea. Eight studies demonstrated that multi-strain probiotics enhanced immune defense and protective properties of the mucous membranes in both infectious diarrhea and respiratory diseases. The results of the conducted analysis indicate the importance of using multi-strain probiotics for the prevention and treatment of infectious diseases in children, but it is necessary to monitor the need for research to clarify their long-term effects and safety.

Keywords: multi-strain probiotics, microbiota, immune protection, children, antagonistic activity

For citation: Alagova MV, Ratnikov VA, Silav KV, Ermolenko KD, Potapova TV, Ratnikova AK. Advantages of multi-strain probiotics in the treatment of infectious diseases in children. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(1):176–184. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-101>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Более века назад Илья Ильич Мечников выдвинул теорию о том, что состояние здоровья можно улучшить или поддержать с помощью «дружественных бактерий». Предложенная им концепция послужила основой для разработки методологии применения пробиотиков для коррекции разнообразных заболеваний человека.

Слово «пробиотик» происходит от латинского *pro* (для) и греческого *bios* (жизнь) и буквально означает «для жизни». Впервые термин был введен немецким ученым В. Коллатом в 1953 г. для обозначения «активных веществ, необходимых для здорового развития жизни». В 1965 г. этот термин был использован Д.М. Лилли и Р. Стилвеллом в другом контексте для обозначения «веществ, выделяемых одним организмом, которые стимулируют рост другого». Р. Фуллер в 1989 г. [1] конкретизировал и определил пробиотики как «живую микробную кормовую добавку, которая благотворно влияет на животное-хозяина, улучшая его кишечный микробный баланс». В дальнейшем на основе предложенной концепции позитивных эффектов применения пробиотиков были разработаны другие лекарственные субстанции, также оказывающие благоприятное воздействие на микробиоценоз кишечника.

Согласно принятой в 1996 г. классификации, среди препаратов, нормализующих кишечную микрофлору, выделяют четыре поколения [2]:

- I поколение – классические монокомпонентные препараты, содержащие один штамм бактерий;
- II поколение – самоэлиминирующиеся антагонисты, не встречающиеся в кишечнике;
- III поколение – комбинированные препараты: синбиотики и симбиотики;
- IV поколение – иммобилизованные на сорбенте живые бактерии или их метаболиты.

В систематических обзорах пробиотики зачастую разделяют на моноштаммовые (содержащие в препарате один штамм микроорганизмов), двухштаммовые и мультиштаммовые (содержащие более 2 штаммов).

Применение мультиштаммовых пробиотиков основано на общности или наличии доказанного синергизма механизмов действия различных штаммов. Для ряда пробиотиков доказано наличие сходных механизмов действия разных штаммов, видов и даже родов пробиотических микроорганизмов.

Многие пробиотики демонстрируют тождественные функции при формировании колонизационной резистентности, регуляции транзита кишечного содержимого и нормализации нарушенной микробиоты, реализуя эти эффекты посредством увеличения производства короткоцепочечных жирных кислот или снижения внутрипросветного pH в толстой кишке.

Следует, однако, отметить, что наличие данных об эффективности применения каждого из штаммов, включенных в состав мультиштаммового пробиотика, не является подтверждением его собственной эффективности, а заявленные эффекты конкретного пробиотического продукта должны быть подтверждены надлежащими клиническими исследованиями вне зависимости от количества использованных штаммов. Гетерогенность мультиштаммовых пробиотиков по составу входящих в них пробиотических бактерий может служить препятствием к их «включению/встраиванию» в состав резидентной микробиоты и приводить к росту числа побочных эффектов, особенно в сенситизированном или иммунокомпрометированном организме, поскольку вариабельная микробная масса препарата, а иногда и дополнительно включенные в его состав компоненты способны критически увеличивать антигенную и микробную нагрузку на макроорганизм.

Перед применением в клинической практике бактерии, входящие в состав пробиотиков, необходимо идентифицировать валидизированными (желательно молекулярно-генетическими) методами с обязательным определением их функциональной активности. Безопасность пробиотических штаммов должна быть подтверждена в исследованиях *in vitro*, *in vivo* на животных и в 1-й фазе клинических исследований [3, 4]. Только штамм с расширенным механизмом действия, эффективность

которого доказана по меньшей мере в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), может быть отнесен к группе пробиотиков. Микроорганизмы могут быть включены в группу пробиотических препаратов, если соответствуют следующим критериям [4]:

- способность выживать при пассировании через желудочно-кишечный тракт, что предполагает их резистентность к соляной кислоте и желчи;
- способность к адгезии на эпителиальных клетках кишечника с последующей колонизацией;
- положительное стабилизирующее воздействие на кишечную микрофлору;
- апатогенность;
- антагонизм по отношению к условно-патогенной и патогенной флоре;
- сохранение жизнеспособности как в пищевых продуктах, так и в процессе получения фармакопейных лиофилизированных препаратов;
- быстрое размножение при колонизации кишечного тракта;
- способность к персистенции с проявлением штаммовых свойств;
- стабильность при хранении (сохранение жизнеспособности бактерий при длительном сроке хранения).

При выборе культур производственных штаммов необходимо учитывать технологические критерии, по которым должны оцениваться штаммы [5, 6]. Пробиотический штамм должен:

- обладать высокой скоростью роста, размножения, способностью к быстрому накоплению бактериальной биомассы (не менее $1-2 \times 10^9$ КОЕ/мл) и различных биологически активных веществ;
- быть безвредным для людей, животных и окружающей среды;
- быть стабильным в отношении продуктивности и требований, определенных технологическими условиями культивирования;
- хорошо расти при использовании сравнительно дешевых и доступных питательных сред;
- обладать устойчивостью к воздействию неблагоприятных факторов длительного хранения – не менее одного года.

На сегодняшний день, согласно требованиям ВОЗ, безопасность каждого нового штамма пробиотика должна быть доказана в исследованиях, изучающих его антибиотикорезистентность, токсигенность, гемолитическую и метаболическую активность (например, способность продуцировать D-лактат, деконъюгировать желчные кислоты) [7].

Применение пробиотиков теоретически может привести к следующим побочным эффектам:

- развитие системных инфекций;
- активизация потенциально опасных метаболических путей (например, чрезмерный синтез D-лактата);
- гиперстимуляция иммунной системы с развитием аутоиммунных заболеваний;
- передача генов патогенным бактериям, например, генов антибиотикорезистентности.

В случае если производитель решит использовать в составе своих продуктов штаммы, уже получившие статус

безопасности, дополнительных исследований, доказывающих безопасность продукта, не требуется [8].

Столь требовательное отношение к безопасности пробиотических продуктов связано с тем, что на сегодняшний день уже описано 33 случая развития фунгемии, вызванной *Saccharomyces cerevisiae* (или *Saccharomyces boulardii*) у пациентов, принимавших данный пробиотик [9, 10]. Известно как минимум о 8 случаях бактериемии, ассоциированных с приемом пробиотиков, содержащих лактобациллы. Кроме развития системных инфекций, прием пробиотиков может быть потенциально опасен развитием ацидоза в связи с чрезмерным образованием D-лактата бактериальными ферментами. Клетки человека плохо метаболизируют D-лактат, поэтому его активная продукция может приводить к развитию метаболического ацидоза, особенно у новорожденных и детей с синдромом короткой кишки, в связи со сниженной экскреторной функцией почек и повышением кишечной проницаемости [11, 12]. Факт влияния пробиотиков на функционирование иммунной системы хозяина заставляет предположить возможность чрезмерной стимуляции иммунного ответа и развития аутоиммунных или воспалительных реакций в ответ на прием пробиотических бактерий. И хотя в клинической практике такие случаи не зафиксированы, опасения на этот счет остаются [12, 13].

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ПРОБИОТИКОВ

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Механизмы действия пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида и штамма. Ниже представлены основные механизмы действия и функции пробиотиков [14–16]:

- предотвращение адгезии патогенов;
- конкуренция за пищевые субстраты;
- антагонистическая активность;
- продукция цитопротективных веществ;
- ацидификация толстокишечного содержимого;
- стимуляция иммунного ответа;
- продукция ферментов, обеспечивающих гидролиз клетчатки, белков, жиров, углеводов/крахмала, деконъюгацию желчных кислот;
- синтез витаминов, аминокислот, холестерина, мочевой кислоты, органических кислот;
- укрепление цитоскелета (экспрессия тропомиозина TM-5, синтез актина и окклюзина);
- снижение проницаемости кишечного барьера (фосфорилирование белка межклеточных соединений);
- повышение синтеза муцина (стимуляция гена MUC-3).

Таким образом, применение пробиотических штаммов способно предотвращать колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их размножения вследствие конкуренции за питательные вещества и сайты прикрепления на эпителиальных клетках,

а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, антагонистически активных в отношении патогенов (органические кислоты, бактериоцины, амины и т.д.). Сочетание многообразных механизмов симбиотического действия пробиотиков и собственных иммунобиологических факторов защиты макроорганизма лежит в основе феномена повышения его колонизационной резистентности.

ПРОДУКЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ МАКРООРГАНИЗМА

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [18].

В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин, норадреналин, серотонин, гамма-аминомасляную кислоту, ацетилхолин и гистамин [19].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [20] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека: рибофлавин (витамин В2), кобаламин (витамин В12) и фолиевую кислоту [21].

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОБИОТИКОВ

Механизмы влияния пробиотиков на иммунную систему человека к настоящему времени достаточно хорошо изучены. Пробиотики способны оказывать воздействие как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет, реализуя свои эффекты на всех уровнях взаимодействия с эпителиальными и иммунокомпетентными клетками [22].

Пробиотические штаммы, с одной стороны, распознаются дендритными клетками, регулирующими адаптивный иммунный ответ, с другой – вызывают активацию поверхностных эпителиальных рецепторов врожденного иммунитета. В обоих случаях происходит активация каскада иммунологических реакций, который характеризуется выработкой различных цитокинов и хемокинов, передачей сигналов другим иммунным клеткам (моноциты/макрофаги, Т- и В-лимфоциты, НК-клетки), сопровождающейся повышением их функциональной активности, а также усилением образования секреторного IgA [23]. Кроме того, положительное влияние пробиотиков на кишечный мукозальный иммунитет связано с повышением продукции клетками слизистой оболочки муцинов, белков плотных соединений и увеличением количества бокаловидных клеток и клеток Панета. Именно эти механизмы лежат в основе эффектов усиления локальной

и системной противoinфекционной защиты организма, продемонстрированных при применении различных пробиотических штаммов, среди которых наиболее хорошо изученными в отношении влияния на иммунитет являются *Lactocaseibacillus spp.* [24].

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном интерлейкина-4 и интерлейкина-10). Адекватный уровень противовоспалительных цитокинов определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [16, 22]. Такая способность пробиотиков регулировать Т-клеточную дифференцировку и усиливать созревание и дифференцировку дендритных клеток является ключевым фактором, определяющим их влияние на формирование иммунологической толерантности, в том числе оральной, и потенциальную возможность использования в клинической практике с целью профилактики и лечения аллергических и аутоиммунных заболеваний [25].

За счет вышеуказанных механизмов пробиотики способны оказывать эффект практически на все органы и системы человека. Однако пробиотические микроорганизмы не способны устойчиво колонизировать ЖКТ человека, поэтому развитие данных эффектов во многом определяется временем экспозиции пробиотиков и их активностью в толстой кишке [26].

В последние годы все большее внимание уделяется изучению взаимодействий между различными штаммами пробиотиков и их комбинациями для достижения оптимальных оздоровительных эффектов. Некоторые штаммы пробиотиков могут усиливать действия друг друга, что приводит к улучшению ферментации, повышению выработки метаболитов (в первую очередь КЦЖК). В некоторых случаях одни штаммы способны подавлять рост или активность других, что может негативно влиять на эффективность пробиотической терапии. Антагонистическая активность может проявляться в конкуренции за ресурсы, что приводит к снижению численности менее конкурентоспособных штаммов. Некоторые пробиотические штаммы могут взаимодействовать с клетками иммунной системы, стимулируя или угнетая различные иммунные реакции, что важно для поддержания баланса микрофлоры и обеспечения эффективного иммунного ответа.

Использование мультиштаммовых пробиотиков имеет ряд преимуществ:

1. Улучшение терапевтического эффекта: комбинирование разных штаммов может привести к более выраженному лечебному эффекту по сравнению с применением одиночного штамма. Например, одна культура может способствовать улучшению пищеварения, в то время как другая поддерживает иммунный ответ [27].

2. Устойчивость к неблагоприятным условиям: смешанные культуры могут быть более устойчивыми

к изменениям в окружающей среде кишечника, что увеличивает вероятность успешной колонизации. В частности, было показано, что смесь лактобактерий и бифидобактерий наиболее эффективно способствует снижению адгезии патогенных микроорганизмов к эпителию кишечника по сравнению с использованием отдельных штаммов пробиотиков [28].

3. Расширение спектра антагонистического действия: комбинация пробиотиков может обеспечить защиту против большего числа патогенов и расширить спектр метаболических процессов, на которые пробиотик оказывает воздействие.

Полученные данные о микробной регуляции свойств микроорганизмов открывают перспективы для разработки нового класса пробиотиков. Эти пробиотики могут быть основаны на способности определенных микроорганизмов усиливать защитный потенциал индигенной микрофлоры индивидуума, что позволит улучшить здоровье и повысить устойчивость к инфекционным агентам.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МУЛЬТИШТАММОВЫХ ПРОБИОТИКОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В последние десятилетия наблюдается значительный рост интереса к пробиотикам как к инструменту поддержания здоровья, профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также снижения тяжести и частоты постинфекционных осложнений у детей.

Детский организм, находясь на этапе активного роста и развития, особенно чувствителен к изменениям микробиоты (дисбиотические сдвиги). Правильное формирование и поддержание здоровья кишечной микробиоты играет важную роль в укреплении иммунной системы, улучшении пищеварения и метаболизма, а также в предотвращении инфекционных и аллергических заболеваний. Пробиотики могут стать мощным инструментом для достижения этих целей, предоставляя уникальные возможности для коррекции дисбаланса микробиоты и поддержки общего состояния здоровья.

Применение пробиотиков у детей основано на анализе их клинической эффективности в различных возрастных группах. Пробиотики у детей продемонстрировали высокую эффективность при широком спектре состояний [1, 29–32]:

- лечение и профилактика кишечных инфекций;
- снижение побочных эффектов при приеме антибиотиков;
- лечение и профилактика антибиотик-ассоциированной диареи;
- лечение и профилактика острых респираторных инфекций;
- комплексная терапия инфекций мочевыводящих путей;
- профилактика системных инфекций.

В 2014 г. на российском фармацевтическом рынке появился новый мультипробиотический комплекс Бак-Сет, изготовленный на основе оригинальных штаммов микроорганизмов, включенных в перечень QPS европейского качества.

Результаты исследования кислотоустойчивости пробиотических штаммов Бак-Сет при pH = 2 в течение 2 ч подтвердили их высокую жизнеспособность. К преимуществам препарата также относятся гарантия жизнеспособности и заявленного количества бактерий до конца срока годности, отсутствие в составе лактозы, ароматизаторов и генетически модифицированных организмов. Препарат не требует хранения в холодильнике. Все штаммы, входящие в состав линейки препаратов Бак-Сет, секвенированы и паспортизованы; подобная расшифровка генома бактерий подтверждает их идентичность, а также отсутствие мутагенного потенциала, что критично важно для данного класса препаратов.

С учетом возрастных особенностей состава кишечной микробиоты пробиотический комплекс выпускают в двух сбалансированных формах – Бак-Сет Беби и Бак-Сет Форте. Бак-Сет Беби содержит 7 штаммов микроорганизмов: *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, *B. breve*, *B. infantis*, *B. longum*, *St. thermophilus*, а также наиболее оптимальный для пищеварения детей раннего возраста пребиотик (фруктоолигосахариды из инулина), усиливающий действие пробиотических бактерий. Разрешен к применению у детей с рождения.

В состав Бак-Сет Форте входит 14 видов живых пробиотических бактерий в высоких концентрациях: *L. casei*, *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *B. bifidum*, *B. breve*, *B. longum*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *St. thermophilus*, *B. infantis*, *L. bulgaricus*, *L. helveticus*, *L. salivarius*, *L. fermentum*, что позволяет им достигать толстого кишечника без потери активности и жизнеспособности.

Сочетание разных микроорганизмов в составе Бак-Сета способствует подавлению ферментативной активности патогенных и условно-патогенных бактерий в толстой кишке, в частности β-глюкуронидазы, азоредуктазы и нитроредуктазы [33]. Пробиотические агенты также предотвращают колонизацию патогенов путем конкурентного ингибирования сайтов связывания [34]. Специфические адгезивные свойства лактобацилл и бифидобактерий обусловлены взаимодействием между поверхностными белками микроорганизмов и муцинами энтероцитов и колоноцитов. Эти свойства позволяют ингибировать колонизацию патогенных бактерий и обеспечивают антагонистическую активность данных пробиотиков, сопоставимую с эффектами антибактериальных препаратов [35]. Так, N. Das et al. продемонстрировали, что лактобациллы и бифидобактерии, аналогичные входящим в состав Бак-Сета, ингибируют широкий спектр наиболее значимых энтеротропных патогенов, включая *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenes* и *Rotavirus* [36, 37].

G. Grandy et al. провели сравнительный анализ эффективности двух пробиотических продуктов: моноштаммового пробиотика, содержащего *Saccharomyces boulardii*, и мультиштаммового пробиотика, содержащего лактобациллы и бифидобактерии [38]. Результаты исследования показали, что оба пробиотика снижали длительность диареи на 58–67 ч, однако применение *S. boulardii*, в отличие от мультиштаммового пробиотика, не приводило

к уменьшению частоты рвоты и длительности лихорадки. Одним из объяснений данного феномена может являться факт, выявленный E. Mileti et al.: комбинация трех штаммов лактобацилл показала более выраженную способность значительного усиления выработки цитокинов по сравнению с применением каждого штамма по отдельности [39]. В последующих исследованиях, где применялись мультиштаммовые пробиотические препараты, другие авторы также наблюдали выраженный эффект в отношении сокращения продолжительности диареи [40, 41].

В поддержку этих данных свидетельствует систематический обзор A. Tremblay et al., выделившим двенадцать исследований, которые подтвердили, что мультиштаммовые пробиотики значительно повышают эффективность стандартного лечения диареи вне зависимости от этиологии, снижая риск длительной диареи. В восьми исследованиях было продемонстрировано, что мультиштаммовые пробиотики усиливали иммунную защиту и защитные свойства слизистой оболочки [42].

Применение Бак-Сета показало высокую эффективность при комплексной терапии острых кишечных инфекций в исследовании М.Д. Субботиной, Т.М. Черновой. В группе, получавшей Бак-Сет в течение 10 дней, средняя продолжительность диарейного синдрома была на 2,14 дня меньше, чем в группе сравнения [43]. У 80% детей основной группы уже к третьему дню восстанавливался аппетит, в то время как в группе сравнения за это время аппетит улучшился только у 46,5% пациентов. В копроцитограмме на фоне приема Бак-Сета уменьшались признаки нарушения переваривания и всасывания (исчезали зерна крахмала, мышечные волокна и нейтральный жир) у 90,0%, в группе сравнения – у 51,2% детей. Количество больных с нормальной концентрацией бифидобактерий в основной группе после коррекции составило 80,0%, лактобактерий – 85,0%. Результаты представленного исследования позволяют рекомендовать мультипробиотик Бак-Сет для включения в комплексное лечение острой кишечной инфекции у детей с целью интенсификации этиотропной терапии и улучшения микробиоценоза кишечника. На фоне применения комплекса Бак-Сет у детей с инфекционной диареей сокращаются сроки выздоровления и снижаются эпидемиологические риски распространения возбудителей кишечных инфекций в организованных детских коллективах.

Особого внимания заслуживают протективные свойства мультиштаммовых пробиотиков в отношении антибиотик-ассоциированных диарей. По данным F.C. Lang и G. Zoppi et al., мультиштаммовые препараты уменьшали частоту дефекации, в то время как 3 различных моноштаммовых пробиотика на длительность диареи повлиять не смогли [44, 45]. Объединенный анализ данных десяти рандомизированных контролируемых испытаний с использованием только *Lactobacillus rhamnosus* GG показал значительную защитную эффективность этого штамма в профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. При добавлении штамма *Bifidobacterium lactis* BB-12 смесь из двух штаммов демонстрировала значительное увеличение протективного эффекта (RR = 0,22; 95% ДИ:

0,12–0,39). Смесь, содержащая *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium lactis* BB-12 и *Lactobacillus acidophilus* LA-5, показала значительное снижение частоты антибиотик-ассоциированной диареи (RR = 0,17; 95% ДИ: 0,05–0,64), в то время как смесь из четырех штаммов не была эффективной (RR = 2,1; 95% ДИ: 0,42–10,3).

В ходе исследования, проведенного академиком А.В. Гореловым и соавт., было показано, что у детей с бактериальными осложнениями острой респираторной инфекции, получавших антибактериальную терапию, в основной группе, принимавшей мультипробиотик, на фоне терапии не наблюдалось значимых изменений в консистенции кала, в то время как в группе сравнения в процессе приема антибиотика консистенция кала статистически значимо сместилась в область умеренной диареи. Более того, у детей основной группы, получавших на фоне системной антибактериальной терапии мультипробиотик Бак-Сет, микробное разнообразие кишечной микробиоты поддерживалось на исходном уровне на протяжении всего лечения и еще как минимум в течение 2 нед. после его завершения. В то время как в группе сравнения к окончанию антибактериальной терапии отмечалось статистически значимое увеличение количества оппортунистических энтерококков, снижение доли бифидобактерий. Исследование микробиоты проводилось методом секвенирования гена 16s РНК. Полученные результаты позволяют предположить, что прием мультипробиотика Бак-Сет способствует поддержанию стабильности кишечной микробиоты и консистенции кала в ходе антибиотикотерапии, а также предупреждает антибиотик-ассоциированные нарушения как в ходе антибактериальной терапии, так и в период восстановления после нее [46, 47].

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из ключевых преимуществ мультиштаммовых пробиотиков является их синергетическое взаимодействие, при котором один штамм может стимулировать рост другого за счет производства метаболитов, таких как КЦЖК, которые служат источником энергии для других бактерий. Например, *L. rhamnosus* и *B. lactis* могут совместно улучшать барьерную функцию кишечника, что приводит к более выраженному противовоспалительному эффекту. Мультиштаммовые пробиотики обладают широким спектром действия, что позволяет им одновременно влиять на несколько энтеротропных патогенов. Они способны значимым образом укреплять кишечный барьер, стимулируя выработку муцина и усиливая плотные контакты между эпителиальными клетками, снижая тем самым проницаемость кишечника. Так, *Lactobacillus plantarum* и *Bifidobacterium longum* усиливают экспрессию окклюдина и зонулина. Мультиштаммовые пробиотики активнее модулируют иммунную систему, воздействуя как на врожденный, так и на адаптивный иммунитет. Например, *Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum* совместно усиливают продукцию секреторного иммуноглобулина А, обеспечивающего резистентность слизистых оболочек и окончательную элиминацию патогенов.

Еще одним важным механизмом является антагонизм к патогенам, при котором разные штаммы продуцируют различные антимикробные вещества, такие как бактериоцины, перекись водорода и органические кислоты, что создает более широкий спектр защиты против патогенов. Мультиштаммовые пробиотики более эффективно конкурируют с патогенными микроорганизмами за ресурсы и места адгезии в кишечнике. Показано, что *Lactobacillus casei* и *Bifidobacterium breve* совместно снижают адгезию диареогенных *Escherichia coli* к эпителиальным клеткам кишечника, снижая риск развития и тяжесть инфекций. Безусловным ключевым преимуществом мультиштаммовых пробиотиков является способность наиболее эффективно восстанавливать баланс кишечной микробиоты, что особенно важно после антибиотикотерапии. Разные штаммы могут стимулировать рост разнообразных симбиотических бактерий, одновременно подавляя рост условно-патогенных микроорганизмов.

Мультиштаммовые пробиотики также более адаптивны к индивидуальным особенностям кишечной микробиоты, которая уникальна у каждого человека. Разные штаммы могут компенсировать недостатки друг друга, что повышает вероятность успешной колонизации и положительного эффекта. Они также усиливают метаболическую активность резидентной кишечной микробиоты, что приводит к увеличению производства полезных метаболитов (бутират, ацетат, пропионат). Эти метаболиты играют ключевую роль в поддержании здоровья кишечника, снижении воспаления и улучшении энергетического обмена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования свойств кишечной микробиоты, а также ее взаимоотношений с макроорганизмом позволили с новых позиций подойти к разработке

современных пробиотических средств и стратегий их назначения. Можно ожидать, что большее генетическое разнообразие обеспечит более широкую платформу для эффективности мультиштаммовых пробиотиков. Мультиштаммовые пробиотики демонстрируют превосходство над моноштаммовыми благодаря своей способности воздействовать на несколько механизмов одновременно, включая синергетическое взаимодействие штаммов, укрепление кишечного барьера, модуляцию иммунной системы, антагонизм к патогенам и восстановление баланса микробиоты. Эти свойства делают их более эффективными в профилактике и лечении различных заболеваний, особенно в условиях сложных патологий, где требуется многофакторное воздействие. Однако для полного понимания их потенциала необходимы дальнейшие исследования, включая изучение долгосрочных эффектов и безопасности. Предполагается, что эффекты ряда моноштаммовых пробиотиков могут быть незначительными у ряда пациентов. Мультиштаммовые пробиотики способны обеспечить более универсальное благотворное влияние при их широком применении. Это приведет к тому, что большая часть исследуемой популяции отреагирует и может, в свою очередь, привести к большему общему размеру эффекта. Значительным достижением последних лет является создание инновационных пробиотических средств, в частности Бак-Сета, обладающих как общими, свойственными всем пробиотикам, так и узконаправленными механизмами действия, предназначенными для научно обоснованного управления микрофлорой кишечника. Использование их в клинической практике позволит повысить эффективность этиологической и патогенетической терапии инфекционных заболеваний у детей.

Поступила / Received 10.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.02.2025
Принята в печать / Accepted 28.02.2025

Список литературы / References

- Fuller R. Probiotics in man and animals. *J Appl Bacteriol.* 1989;66(5):365–378. Available at: <https://www.sci-hub.ru/10.1111/j.1365-2672.1989.tb05105.x>.
- Мазанкова ЛН, Лыкова ЕА. Пробиотики: характеристика препаратов и выбор в педиатрической практике. *Детские инфекции.* 2004;(1):18–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kapqzd>. Mazankova LN, Lykova EA. Probiotics: characteristics of drugs and choice in pediatric practice. *Children Infections.* 2004;(1):18–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kapqzd>.
- Saarela M, Mogensen G, Fondén R, Mättö J, Mattila-Sandholm T. Probiotic bacteria: safety, functional and technological properties. *J Biotechnol.* 2000;84(3):197–215. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(00\)00375-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(00)00375-8).
- Saarela MH. Safety aspects of next generation probiotics. *Curr Opin Food Sci.* 2019;30:8–13. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.09.001>.
- Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, Johnston BC. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006095.pub4>.
- Reid G, Jass J, Sebulsky MT, McCormick JK. Potential uses of probiotics in clinical practice. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(4):658–672. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.4.658-672.2003>.
- Shewale RN, Sawale PD, Khedkar C, Singh A. Selection criteria for probiotics: A review. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2014;9(1):17–22. Available at: https://www.researchgate.net/publication/288067379_Selection_criteria_for_probiotics_A_review.
- Klaenhammer TR, Kullen MJ. Selection and design of probiotics. *Int J Food Microbiol.* 1999;50(1-2):45–57. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(99\)00076-8](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(99)00076-8).
- Aucutt JN, Fayen J, Grossnicklas H, Morrissey A, Lederman MM, Salata RA. Invasive infection with *Saccharomyces cerevisiae*: report of three cases and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12(3):406–411. <https://doi.org/10.1093/clinids/12.3.406>.
- Santino I, Alari A, Bono S, Teti E, Marangi M, Bernardini A et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia, a possible consequence of the treatment of Clostridium difficile colitis with a probiotic. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014;27(1):143–146. <https://doi.org/10.1177/039463201402700120>.
- Ishida N, Suzuki T, Tokuhiko K, Nagamori E, Onishi T, Saitoh S et al. D-lactic acid production by metabolically engineered *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biosci Bioeng.* 2006;101(2):172–177. <https://doi.org/10.1263/jbb.101.172>.
- Baek SH, Kwon EY, Bae SJ, Cho BR, Kim SY, Hahn JS. Improvement of D-Lactic Acid Production in *Saccharomyces cerevisiae* Under Acidic Conditions by Evolutionary and Rational Metabolic Engineering. *Biotechnol J.* 2017;12(10):1700015. <https://doi.org/10.1002/biot.201700015>.
- Van den Nieuwboer M, Brummer RJ, Guarner F, Morelli L, Cabana M, Claassen E. The administration of probiotics and synbiotics in immune compromised adults: is it safe? *Benef Microbes.* 2015;6(1):3–17. <https://doi.org/10.3920/BM2014.0079>.
- Davani-Davari D, Negahdaripour M, Karimzadeh I, Seifan M, Mohkam M, Masoumi SJ et al. Probiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods.* 2019;8(3):92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>.
- Latif A, Shehzad A, Niazi S, Zahid A, Ashraf W, Iqbal MW et al. Probiotics: mechanism of action, health benefits and their application in food industries. *Front Microbiol.* 2023;14:1216674. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1216674>.

16. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics Mechanism of Action on Immune Cells and Beneficial Effects on Human Health. *Cells*. 2023;12(1):184. <https://doi.org/10.3390/cells12010184>.
17. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl. 1):S49–S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
18. Markowiak-Kopeć P, Śliżewska K. The Effect of Probiotics on the Production of Short-Chain Fatty Acids by Human Intestinal Microbiome. *Nutrients*. 2020;12(4):1107. <https://doi.org/10.3390/nu12041107>.
19. Martínez-Guardado I, Arbolea S, Grijoia FJ, Kaliszewska A, Gueimonde M, Arias N. The Therapeutic Role of Exercise and Probiotics in Stressful Brain Conditions. *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3610. <https://doi.org/10.3390/ijms23073610>.
20. Purton T, Staskova L, Lane MM, Dawson SL, West M, Firth J et al. Prebiotic and probiotic supplementation and the tryptophan-tryptophan pathway: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021;123:1–13. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.026>.
21. Gu Q, Li P. Biosynthesis of Vitamins by Probiotic Bacteria. In: Rao A, Rao L (eds.). *Probiotics and Prebiotics in Human Nutrition and Health*. InTech; 2016, pp. 135–148. <https://doi.org/10.5772/63117>.
22. Madsen K. Probiotics and the immune response. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(3):232–234. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00014>.
23. Rautava S, Arvilommi H, Isolauri E. Specific probiotics in enhancing maturation of IgA responses in formula-fed infants. *Pediatr Res*. 2006;60(2):221–224. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000228317.72953.db>.
24. Capurso L. Thirty Years of Lactobacillus rhamnosus GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. 2019;53(Suppl. 1):S1–S41. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001170>.
25. Maldonado Galdeano C, Cazorla SI, Lemme Dumit JM, Vélez E, Perdigón G. Beneficial Effects of Probiotic Consumption on the Immune System. *Ann Nutr Metab*. 2019;74(2):115–124. <https://doi.org/10.1159/000496426>.
26. Ashraf R, Shah NP. Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2014;54(7):938–956. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.619671>.
27. Mahajan M, Manjot K. Probiotics and health benefits: A review. *Int J Food Nutr Sci*. 2022;11(6):117–125. Available at: <https://ijfans.org/issue-content/probiotics-and-health-benefits-a-review-631>.
28. Sanders ME, Merenstein DJ, Reid G, Gibson GR, Rastall RA. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(10):605–616. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>.
29. Allen SJ, Martinez EG, Gregorio GV, Dans LF. Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;2010(11):CD003048. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003048.pub3>.
30. Arora T, Singh S, Sharma RK. Probiotics: Interaction with gut microbiome and antibiotic potential. *Nutrition*. 2013;29(4):591–596. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.07.017>.
31. Brüssow H. Probiotics and prebiotics in clinical tests: an update. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1157. <https://doi.org/10.12688/f1000research.19043.1>.
32. Szajewska H, Berni Canani R, Domellöf M, Guarino A, Hojsak I, Indrio F et al. Probiotics for the Management of Pediatric Gastrointestinal Disorders: Position Paper of the ESPGHAN Special Interest Group on Gut Microbiota and Modifications. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):232–247. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003633>.
33. Claus SP, Guillou H, Ellero-Simatos S. The gut microbiota: a major player in the toxicity of environmental pollutants? *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2016;2:16003. <https://doi.org/10.1038/nnpjbiofilms.2016.3>.
34. Corr SC, Hill C, Gahan CG. Understanding the mechanisms by which probiotics inhibit gastrointestinal pathogens. *Adv Food Nutr Res*. 2009;56:1–15. [https://doi.org/10.1016/S1043-4526\(08\)00601-3](https://doi.org/10.1016/S1043-4526(08)00601-3).
35. Соловьева ОИ, Симаненков ВИ, Суворов АН, Ермоленко ЕИ, Шумихина ИА, Свиридо ДА. Использование пробиотиков и аутопробиотиков в лечении синдрома раздраженной толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):115–120. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/460/459>. Solov'eva OI, Simanenkova VI, Suvorov AN, Ermolenko EI, Shumikhina IA, Svirido DA. The use of probiotics and autoprobiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):115–120. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/460/459>.
36. Das NC, Patra R, Dey A, Mukherjee S. Probiotics as Efficacious Therapeutic Option for Treating Gut-Related Diseases: Molecular and Immunobiological Perspectives. In: Behera KK, Bist R, Mohanty S, Bhattacharya M (eds.). *Prebiotics, Probiotics and Nutraceuticals*. Singapore: Springer; 2022, pp. 69–93. https://doi.org/10.1007/978-981-16-8990-1_5.
37. Bermudez-Brito M, Plaza-Diaz J, Muñoz-Quezada S, Gómez-Llorente C, Gil A. Probiotic mechanisms of action. *Ann Nutr Metab*. 2012;61(2):160–174. <https://doi.org/10.1159/000342079>.
38. Grandy G, Medina M, Soria R, Terán CG, Araya M. Probiotics in the treatment of acute rotavirus diarrhoea. A randomized, double-blind, controlled trial using two different probiotic preparations in Bolivian children. *BMC Infect Dis*. 2010;10:253. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-253>.
39. Mileti E, Matteoli G, Iliev ID, Rescigno M. Comparison of the immunomodulatory properties of three probiotic strains of Lactobacilli using complex culture systems: prediction for in vivo efficacy. *PLoS ONE*. 2009;4(9):e7056. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007056>.
40. Giacchi V, Sciacca P, Betta P. Multistrain probiotics: the present forward the future. In: Watson RR, Preedy VR (eds.). *Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics. Bioactive Foods in Health Promotion*. Academic Press; 2016, pp. 279–302. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802189-7.00019-8>.
41. Vasilopoulou L, Spyromitrou-Xioufi P, Ladomenou F. Effectiveness of probiotics and synbiotics in reducing duration of acute infectious diarrhea in pediatric patients in developed countries: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(9):2907–2920. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04046-7>.
42. Tremblay A, Bronner S, Binda S. Review and Perspectives on *Bifidobacterium lactis* for Infants' and Children's Health. *Microorganisms*. 2023;11(10):2501. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11102501>.
43. Субботина МД, Чернова ТМ. Преимущества мультипробиотического комплекса Бак-Сет в коррекции микробиологических нарушений при острых кишечных инфекциях у детей. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;(16):6–13. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/whopttr>. Subbotina MD, Chernova TM. Advantages of multi-strain bac-set probiotic complex in microecological disorders' correction in acute diarrhea in children. *Effective Pharmacotherapy*. 2016;(16):6–13. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/whopttr>.
44. Lang FC. Use of a multi-species probiotic: For the prevention of antibiotic associated diarrhea. *Nutrafoods*. 2010;9(2):27–31. <https://doi.org/10.1007/BF03223333>.
45. Zoppi G, Cinquetti M, Benini A, Bonamini E, Minelli EB. Modulation of the intestinal ecosystem by probiotics and lactulose in children during treatment with ceftriaxone. *Curr Ther Res*. 2001;62(5):418–435. [https://doi.org/10.1016/S0011-393X\(01\)89006-8](https://doi.org/10.1016/S0011-393X(01)89006-8).
46. Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMJ*. 2019;(10):26–31. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/. Gorelov AV, Melekhina EV, Sidel'nikova ES. Prevention of biocenosis imbalance in children with acute upper respiratory tract infection receiving antibacterial treatment. *RMJ*. 2019;(10):26–31. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biotsenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/.
47. Горелов АВ, Каннер ЕВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Совершенствование превентивной микробиомсберегающей терапии при применении антибиотиков у детей с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы практической педиатрии*. 2020;15(2):41–50. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-41-50>. Gorelov AV, Kanner EV, Melekhina EV, Sidel'nikova ES. Improving preventive microbiome-sparing therapy in children with acute respiratory infections receiving antibiotics. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2020;15(2):41–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2020-2-41-50>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Алагова Милана Витальевна, аспирант научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; <https://orcid.org/0009-0002-8967-2059>; milana.alagova@yandex.ru

Ратников Вячеслав Альбертович, д.м.н., профессор, и. о. генерального директора, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; профессор кафедры лучевой диагностики, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Силав Ксения Викторовна, аспирант научно-исследовательского отдела кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; врач, Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-0264-9504>; ms.silav@mail.ru

Ермоленко Константин Дмитриевич, д.м.н., заведующий научно-исследовательским отделом кишечных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры инфекционных болезней Медицинского института, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; ermolenko.kd@yandex.ru

Потапова Татьяна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; заведующая отделением, Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина; 195067, Санкт-Петербург, Россия, Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 49; <https://orcid.org/0009-0008-8604-9345>; tatjana.potapova2013@yandex.ru

Ратникова Анна Константиновна, к.м.н., врач-кардиолог высшей категории, старший научный сотрудник, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3279-6448>

Information about the authors:

Milana V. Alagova, Postgraduate Student of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-8967-2059>; milana.alagova@yandex.ru

Viacheslav A. Ratnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acting General Director, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Department of Radiology, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9645-8408>; dr.ratnikov@mail.ru

Ksenia V. Silav, Postgraduate Student of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Physician, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-0264-9504>; ms.silav@mail.ru

Konstantin D. Ermolenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Intestinal Infections, Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases, Medical Institute, St Petersburg State University; 7–9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1730-8576>; ermolenko.kd@yandex.ru

Tatiana V. Potapova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Infectious Diseases, First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; Head of Department, Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin; 49, Piskarevsky Ave., St Petersburg, 195067, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-8604-9345>; tatjana.potapova2013@yandex.ru

Anna K. Ratnikova, Cand. Sci. (Med.), Cardiologist of the Highest Category, Senior Researcher, North-West District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3279-6448>

Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб – перспективное средство коррекции липидного профиля у детей с семейной гиперхолестеринемией

И.И. Пшеничникова^{1,2,3✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovall@rmapo.ru

И.Н. Захарова¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.Н. Трунина^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>, itrulina@mail.ru

В.В. Пупыкина¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

М.В. Ежов⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Введение. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – заболевание с высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых катастроф и смертельным риском от инфаркта миокарда в возрасте 20–39 лет.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения эзетимиба в реальной клинической практике у детей и подростков с геСГХС, а также провести сравнение эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии со статинами в данной популяции.

Материалы и методы. Ретроспективное, описательное и аналитическое исследование проводилось в период с августа 2021 г. по декабрь 2024 г. В исследовании проведена оценка эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином у 130 детей с дислипидемией (средний возраст $13,2 \pm 3,1$ года). До начала терапии все участники соблюдали гиполипидемическую диету, после чего проводилась оценка исходного липидного профиля.

Результаты. Результаты показали, что 3-месячная монотерапия эзетимибом привела к статистически значимому снижению уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина, не связанного с липопротеинами высокой плотности (ХС не-ЛВП). Среднее снижение ХС ЛНП составило $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л (21,3%), а целевые показатели ХС ЛНП (<4 ммоль/л для детей <10 лет и $<3,5$ ммоль/л для детей ≥ 10 лет) были достигнуты у 70% пациентов. Пациентам с недостаточным ответом на монотерапию эзетимибом была назначена терапия аторвастатином или комбинированная терапия, которая продемонстрировала статистически значимое снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с исходным уровнем на 46,9 и 53,1% соответственно.

Обсуждение. Монотерапия эзетимибом привела к снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС неЛВП. Данные результаты согласуются с результатами предыдущих исследований и подчеркивают эффективность эзетимиба как препарата первой линии при лечении гиперхолестеринемии у детей. Однако у 30% пациентов монотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Выводы. Результаты исследования подтверждают эффективность и безопасность монотерапии эзетимибом у детей с дислипидемией. У пациентов с высокими исходными уровнями ХС ЛНП достижение целевых показателей при монотерапии затруднено, что обосновывает необходимость применения комбинированной терапии.

Ключевые слова: дислипидемия, эзетимиб, монотерапия, комбинированная терапия, аторвастатин, ХС ЛНП, липидный профиль, дети, подростки, гиполипидемическая терапия, персонализированный подход

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Трунина ИН, Пупыкина ВВ, Ежов МВ. Блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб – перспективное средство коррекции липидного профиля у детей с семейной гиперхолестеринемией. *Медицинский совет.* 2025;19(1):187–194. <https://doi.org/10.21518/ms2025-058>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Ezetimibe, an intestinal cholesterol absorption inhibitor: A promising agent for lipid profile correction in children with familial hypercholesterolemia

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3,✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, PshenichnikovaII@rmapo.ru

Irina N. Zakharova¹, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Inna N. Trunina^{2,4}, <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>, itrunina@mail.ru

Viktoria V. Pupykina¹, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov⁵, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat_ezhov@mail.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁵ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) is a disorder with a high risk of early cardiovascular events and a fatal risk of myocardial infarction at the age of 20–39 years.

Aim. To assess the efficacy and safety of the use of ezetimibe in real-world settings in children and adolescents with heFH, and to compare the efficacy of ezetimibe monotherapy and combination therapy with statins in this population

Materials and methods. A retrospective descriptive analysis study was conducted from August 2021 to December 2024. The study assessed the efficacy of ezetimibe monotherapy and ezetimibe and atorvastatin combination therapy in 130 children with dyslipidaemia (average age 13.2 ± 3.1 years). Prior to treatment initiation all subjects followed a lipid-lowering diet, after which their baseline lipid profile was determined.

Results. The results showed that 3-month ezetimibe monotherapy led to a decrease in the levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C), which was statistically significant. The average LDL-C reduction was 1.6 ± 0.6 mmol/L (21.3%), and LDL-C targets (<4 mmol/L for children <10 years and <3.5 mmol/L for children ≥ 10 years) were achieved in 70% of patients.

In patients with an inadequate response to ezetimibe monotherapy, atorvastatin or combination therapy were prescribed, which demonstrated a 46.9% and 53.1% decrease in LDL-C levels from baseline, respectively, which were statistically significant.

Discussion. Ezetimibe monotherapy resulted in a decrease in TC, LDL-C and non-HDL-C levels. These results were consistent with the results from the previous studies and showed the efficacy of ezetimibe as a first-line drug to treat hypercholesterolemia in children. However, the monotherapy was less-than-adequate in 30% of patients.

Conclusion. The results of the study have confirmed the efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with dyslipidaemia. It was difficult to achieve target values in patients with high baseline LDL-C levels using monotherapy, which justifies the necessity of combination therapy.

Keywords: dyslipidemia, ezetimibe, monotherapy, combined therapy, atorvastatin, LDL-C, lipid profile, children, adolescents, hypolipidemic therapy, personalized approach

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Trunina IN, Pupykina VV, Ezhov MV. Ezetimibe, an intestinal cholesterol absorption inhibitor: A promising agent for lipid profile correction in children with familial hypercholesterolemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):187–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-058>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) представляет собой заболевание с высоким риском раннего развития сердечно-сосудистых катастроф [1]. Исследованиями показано, что в отсутствие лечения риск смерти от инфаркта миокарда в возрасте 20–39 лет у больных с геСГХС в 100 раз выше по сравнению с популяционным [2].

По данным электронной базы данных педиатрических больных города Москвы с геСГХС, в которую на 31.12.2024 включены сведения о 497 пациентах,

фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), включая инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, протезирование аортального клапана и операции по реваскуляризации, наблюдались у 77 близких родственников пациентов в возрасте от 24 до 39 лет и у 118 близких родственников в возрасте от 40 до 50 лет.

Современные международные рекомендации в области профилактики ранних ССО единодушно подчеркивают необходимость раннего выявления СГХС и инициации соответствующих превентивных мероприятий начиная с детского возраста [3].

Данная стратегия обусловлена патогенетическими предпосылками, согласно которым вмешательство на этапе минимального или отсутствующего поражения сосудистой стенки является наиболее эффективным в контексте долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5].

Коррекцию нарушений липидного профиля у детей и подростков начинают с изменений образа жизни, которые включают гиполипидемическую диету, регулярную физическую активность, категорический отказ от любых видов курения, в том числе пассивного [6].

При недостаточной эффективности мероприятий по коррекции образа жизни рекомендуется подключение медикаментозного лечения [7]. Традиционно в качестве терапии первой линии выбирают статины, разрешенные к применению в педиатрической практике [8]. Механизм действия статинов заключается в конкурентном подавлении активности фермента ГМГ-КоА редуктазы, что приводит к снижению синтеза холестерина на начальных этапах. Для компенсации внутриклеточного дефицита холестерина клетки наращивают экспрессию рецепторов к холестерину липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) на поверхности мембран, увеличивая таким образом приток ХС ЛНП из плазмы крови, в результате чего его уровень в кровотоке снижается.

Накоплены данные относительно эффективности статинотерапии как в первичной, так и во вторичной профилактике ССО, снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [9].

Существенным препятствием для эффективной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в педиатрии, является статинофобия, представляющая собой иррациональный страх перед терапией статинами. Этот феномен, обусловленный необоснованными опасениями побочных эффектов, нивелирует доказанную пользу статинов в снижении уровня ХС ЛНП и риска атеросклероза. В педиатрической практике статинофобия проявляется остро, что связано с несколькими факторами. Во-первых, родительская тревога за долгосрочные последствия для развивающегося организма, несмотря на отсутствие доказательств. Во-вторых, социальные стереотипы, связывающие статины исключительно с пожилым возрастом. В-третьих, дефицит достоверной информации о соотношении пользы и риска, часто заменяемый акцентом на редких побочных эффектах. В-четвертых, психологический дискомфорт, связанный с необходимостью ежедневного длительного приема препаратов. В результате статинофобии родители зачастую отказываются от врачебного контроля и рекомендованной терапии, что существенно ухудшает прогноз.

В условиях распространенной статинофобии, когда приверженность к терапии статинами затруднена, блокатор кишечного всасывания холестерина эзетимиб может представлять собой альтернативный, хотя и менее действенный в отношении снижения ХС ЛНП, вариант гиполипидемической терапии.

Эзетимиб представляет собой (3R,4S)-1-(4-Фторфенил)-3-[(3S)-3-(4-фторфенил)-3-гидроксипропил]-4-(4-гидро-

ксифенил)-2-азетидинон – $C_{24}H_{21}F_2NO_3$. Препарат внедрен в широкую клиническую практику с 2002 г. и на сегодняшний день является наиболее часто назначаемым нестатиновым гиполипидемическим средством [10].

Эффект от применения эзетимиба достигается за счет подавления всасывания холестерина в кишечнике. Молекулы эзетимиба локализуются в щеточной кайме тонкой кишки и связывают там специфический переносчик стеролов, который носит название «белок, подобный белку Ниманна-Пика типа C1» (Niemann-Pick C1-Like1- NPC1L1), блокируя его активность. Это значительно снижает поступление в энтероциты как пищевого, так и билиарного холестерина, а также растительных стеролов. Важно отметить, что эзетимиб обладает селективностью действия, не влияя на всасывание других липидов, а также желчных кислот, жирорастворимых витаминов.

Метаболическая трансформация эзетимиба происходит преимущественно в просвете кишечника, где он конъюгируется с глюкуроновой кислотой, образуя эзетимиб-глюкуронид. Эта конъюгация приводит к увеличению способности препарата блокировать абсорбцию холестерина.

Максимальная концентрация эзетимиба в плазме крови достигается через 2–3 часа после приема внутрь. Эзетимиб и его активный метаболит, эзетимиб-глюкуронид включаются в enteroгепатическую рециркуляцию, что обуславливает пролонгированный период полувыведения ($t_{1/2}$), составляющий около 22 ч. Указанные особенности фармакокинетического профиля позволяют рекомендовать прием препарата 1 раз в сут.

Элиминация эзетимиба осуществляется преимущественно через желудочно-кишечный тракт (около 89% с желчью и калом). Почечная экскреция составляет приблизительно 11%.

Необходимо подчеркнуть, что в подвздошной кишке абсорбции подвергается не только экзогенный холестерин диетического происхождения, но и эндогенный холестерин, секретруемый в просвет кишки в составе желчи. При этом установлено, что билиарный холестерин является преобладающей фракцией в абсорбируемом пуле, составляя приблизительно две трети от общего количества, в сравнении с диетической фракцией, доля которой не превышает одной трети [11]. Таким образом, применение эзетимиба, блокирующего кишечную абсорбцию холестерина, будет иметь эффект даже у пациентов, соблюдающих строгие диетические ограничения.

Снижение абсорбции пищевого и билиарного холестерина приводит к истощению пула холестерина в печени. По принципу обратной связи активируется экспрессия рецепторов ЛНП и поглощение ХС ЛНП гепатоцитами, которое ведет к снижению его уровня в сосудистом русле.

Исследования продемонстрировали, что эзетимиб не проявляет существенного взаимодействия с изоферментами цитохрома P450 или N-ацетилтрансферазой [12]. Это снижает риск нежелательных фармакокинетических взаимодействий и повышает безопасность применения эзетимиба в сочетании с другими лекарствами.

В педиатрической практике эзетимиб официально разрешен к применению у детей старше 6 лет, а показанием к его назначению является коррекция липидного профиля у пациентов с геСГХС, семейной комбинированной дислипидемией и сидостеролемией. Эзетимиб может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации со статинами [13, 14]. Чаще всего он применяется в качестве гиполипидемического агента второй линии. Существенная доказательная база, представленная многочисленными зарубежными исследованиями, выполненными в различных педиатрических когортах, последовательно подтверждает хорошую переносимость, клиническую эффективность и безопасность эзетимиба у детей и подростков.

Эти исследования, включающие как рандомизированные контролируемые испытания, так и обсервационные исследования, показали значительное снижение уровня ХС ЛНП и минимальную частоту нежелательных явлений, связанных с применением эзетимиба в детском возрасте [15, 16].

Несмотря на значительную доказательную базу, необходимость получения данных, релевантных для конкретной клинической практики и местной педиатрической популяции, обуславливает проведение собственного исследования эффективности и безопасности эзетимиба у детей и подростков с нарушениями липидного обмена.

Цель – оценить эффективность и безопасность применения эзетимиба в реальной клинической практике у детей и подростков с геСГХС, наблюдающихся на базе ГБУЗ «ДГКБ имени З.А. Башляевой ДЗМ», а также провести сравнение эффективности монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии со статинами в данной популяции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное, описательное и аналитическое исследование проводилось в период с августа 2021 г. по декабрь 2024 г. В исследование были включены 130 детей с геСГХС. Средний возраст участников на момент инициации фармакотерапии составил $13,16 \pm 3,1$ (от 6,5 до 16,7) года. Распределение пациентов по возрастным группам было следующим: 21 (16,2%) пациент находился в возрастной категории от 6,5 до 9,9 года, а 109 (83,8%) пациентов были старше 10 лет. Старту фармакологической терапии у всех пациентов предшествовал 3-месячный курс гиполипидемической диеты с последующей оценкой липидного профиля.

Исходные показатели липидного спектра характеризовались следующими средними значениями ($Me \pm SD$), выраженными в ммоль/л:

- ОХС – $7,5 \pm 1,8$ (5,3–13,1);
- ХС ЛНП – $5,6 \pm 1,7$ (3,5–11,7);
- ХС ЛВП – $1,5 \pm 0,4$ (0,8–2,8);
- ТГ – $0,9 \pm 0,4$ (0,4–2,4);
- ХС неЛВП – $6,1 \pm 1,7$ (3,8–12,3).

В исследуемую популяцию вошли пациенты с клиническим диагнозом геСГХС, направленные в ГБУЗ «ДГКБ имени

З.А. Башляевой ДЗМ», которые получили фармакотерапию в соответствии со следующими критериями:

- Для пациентов в возрасте ≥ 10 лет: уровень ХС ЛНП > 5 ммоль/л при отсутствии факторов риска ССО, или > 4 ммоль/л при наличии одного фактора риска ССО, или $> 3,5$ ммоль/л при наличии 2 и более факторов риска ССО.
- Для пациентов в возрасте 6–9 лет: уровень ХС ЛНП > 6 ммоль/л при отсутствии факторов риска ССО, или > 5 ммоль/л при наличии ранних ССО в семейном анамнезе.

Протокол лечения включал гиполипидемическую диету, коррекцию статуса витамина Д и прием омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе 1000 мг/сут. В качестве фармакотерапии первой линии назначали эзетимиб в дозировке 10 мг/сут (≥ 10 лет) или 5 мг/сут (< 10 лет). Целевой уровень ХС ЛНП был установлен на уровне < 4 ммоль/л для детей младше 10 лет и $< 3,5$ ммоль/л для детей в возрасте 10 лет и старше. В случае недостижения в течение 3 мес. монотерапии эзетимибом целевых значений ХС ЛНП детям ≥ 10 лет добавлялся аторвастатин в дозе от 10 до 20 мг/сут. Решения о выборе терапии принимались с учетом мнения родителей / законных представителей, что соответствует принципам индивидуального подхода к лечению и этическим нормам. В случае отказа от проведения комбинированной терапии, продолжалась монотерапия эзетимибом, либо инициировалась монотерапия статином, и пациент исключался из данного исследования.

Лабораторные исследования: липидный профиль, включая общий холестерин (ОХС), ХС ЛНП, холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицериды (ТГ) натощак, холестерин, не связанный с ЛВП (ХС неЛВП), а также оценка уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК), гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ) и витамина Д проводились через 3 мес. после инициации терапии, далее 1 раз в 6 мес. В рамках клинического наблюдения проводилась оценка физического развития (роста и полового созревания) пациентов. В ходе каждого визита осуществлялись целенаправленная оценка и регистрация потенциальных нежелательных явлений, связанных как с монотерапией эзетимибом, так и с комбинированной терапией эзетимибом и статинами. В качестве контроля использовались данные тех же пациентов, полученные до начала медикаментозной терапии, что позволило провести интраиндивидуальное сравнение.

Анализируемые переменные включали: возраст пациента, продолжительность гиполипидемической терапии, исходный уровень ХС ЛНП, средние уровни ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии (эзетимиб + статин), а также абсолютное (Δ) и процентное (%) изменение уровня ХС ЛНП.

Статистический анализ: данные представлены как среднее $\pm SD$ или медиана (диапазон). Статистический анализ проводился с использованием SAS JMP PRO 17.2 с применением t-критерия Стьюдента ($p < 0,05$) и теста Манна – Уитни. Нормальность распределения и гомогенность дисперсий проверялись критериями Шапиро – Уилка и Левена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После 3 мес. монотерапии эзетимибом были зафиксированы следующие изменения в липидном профиле. Средние значения липидного спектра ($Me \pm$ стандартное отклонение) составили в ммоль/л: ОХС – $6,4 \pm 1,4$ (4,4–10,6); ЛНП – $4,5 \pm 1,4$ (2,3–8,6); ЛВП – $1,4 \pm 0,2$ (0,9–1,8); ТГ – $0,9 \pm 0,6$ (0,4–2,5); неЛВП – $4,9 \pm 1,3$ (2,6–8,9) (рис. 1).

Среднее снижение уровня ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом составило $1,6 \pm 0,6$ ммоль/л (0,4–3,0), или 21,3% (9,4–48,0%).

Критерии достижения целевого уровня ХС ЛНП были получены у 91 ребенка (70%) при применении монотерапии эзетимибом.

В качестве одного из факторов, влияющих на индивидуальную вариабельность ответа на эзетимиб, был проанализирован уровень ХС ЛНП у 2 групп пациентов (рис. 2). На рисунке представлена диаграмма, демонстрирующая распределение исходного уровня ХС ЛНП в 2 исследуемых группах пациентов: в группе 1 (не достигшей целевого уровня ХС ЛНП) и группе 2 (достигшей целевого уровня). На диаграмме отображены боксплоты, отражающие медиану, межквартильный размах (IQR) и выбросы для каждой группы, а также индивидуальные точки данных для наглядности распределения.

Группа 1 ($n = 39$, 30%) включала пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛНП на фоне монотерапии эзетимибом, а группа 2 ($n = 91$, 70%) – пациентов, достигших целевого уровня. Предварительное тестирование данных с использованием критерия Шапиро – Уилка выявило соответствие распределения нормальному ($p > 0,05$ для обеих групп), что обосновало применение t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Были выявлены статистически значимые различия между группами ($t = 11,986$, $p < 0,001$). Средний исходный уровень ХС ЛНП в группе пациентов, не достигших целевого значения, составил $7,7 \pm 1,5$ ммоль/л (6,3–11,7), тогда как в группе пациентов, достигших целевого уровня, этот показатель равнялся $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л (3,5–6,2).

В когорте из 39 пациентов с недостаточным ответом на монотерапию эзетимибом (группа 1) выбор дальнейшей стратегии лечения осуществлялся с учетом решения родителей / законных представителей. В результате 25 пациентов (64%) были переведены на монотерапию аторвастатином, демонстрируя при этом положительную динамику. Родители 2 пациентов не дали согласия на переход к монотерапии статином или комбинированной терапии, предпочтя продолжить монотерапию эзетимибом. Для 12 пациентов (30,7%) было получено согласие на проведение комбинированной терапии, включавшей аторвастатин и эзетимиб.

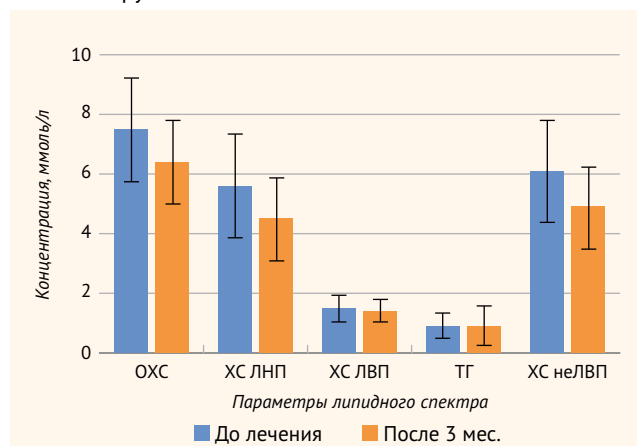
В дальнейшем были проанализированы уровни ХС ЛНП на 6-м и 9-м мес. монотерапии эзетимибом и комбинированной терапии соответственно (рис. 3).

Выявлено существенное снижение уровня ХС ЛНП в обеих группах лечения в зависимости от продолжительности терапии.

Монотерапия эзетимибом в течение 6 мес. продемонстрировала значительное снижение уровня ХС ЛНП,

● **Рисунок 1.** Изменение параметров липидного спектра на фоне монотерапии эзетимибом

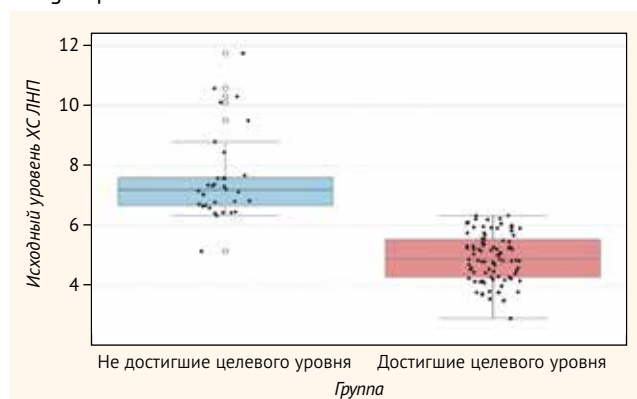
● **Figure 1.** Changes in lipid profile parameters on monotherapy with ezetimibe



Примечание. На рисунке представлены средние значения ($\pm$ стандартное отклонение) параметров липидного спектра до и после 3-месячного курса монотерапии эзетимибом. ОХС – общий холестерин; ХС – холестерин; ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; неЛВП – холестерин не-липопротеинов высокой плотности.

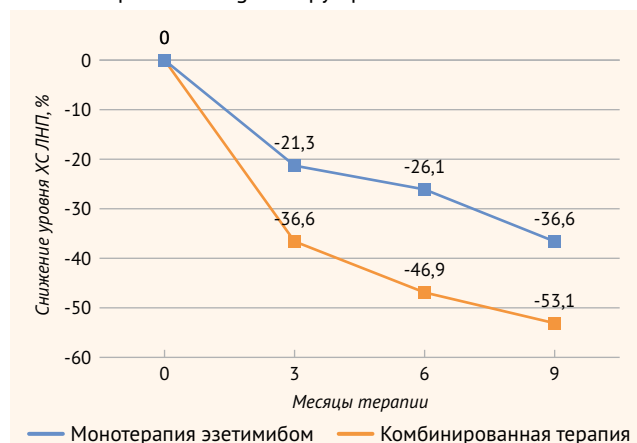
● **Рисунок 2.** Сравнение исходных показателей ХС ЛНП между группами

● **Figure 2.** Comparison of baseline LDL-C levels between the groups



● **Рисунок 3.** Динамика снижения уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня на фоне различных вариантов гиплипидемической терапии

● **Figure 3.** Changes in LDL-C reductions from baseline on different lipid-lowering therapy options



Примечание. Монотерапия – эзетимиб; комбинированная терапия – эзетимиб + аторвастатин.

которое достигло $3,5 \pm 0,9$ ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня (дельта) составило $1,2 \pm 0,7$ ммоль/л (0,1–2,3), что соответствует снижению на 26,1% (2,9–40,8%). Полученные данные свидетельствуют о выраженном гиполипидемическом эффекте препарата в среднесрочной перспективе.

Продолжение монотерапии эзетимибом до 9 мес. выявило дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП до $3,2 \pm 0,6$ ммоль/л. К 9-му мес. терапии снижение уровня ХС ЛНП относительно исходного уровня (дельта) достигло $1,7 \pm 0,7$ ммоль/л (0,9–2,8), что соответствовало снижению на 36,6% (24,6–47,7%) от исходного уровня.

Комбинированная терапия (эзетимиб + аторвастатин). Через 6 мес. комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином уровень ХС ЛНП снизился до $4,3 \pm 0,7$ ммоль/л. Это демонстрирует эффективность комбинированной терапии у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП.

К 9-му мес. комбинированной терапии было зарегистрировано дальнейшее снижение уровня ХС ЛНП до $3,5 \pm 0,4$ ммоль/л.

Дельта снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня при добавлении аторвастатина составила $2,1 \pm 0,6$ ммоль/л (1,8–2,4), или 46,9% (14,6–51,9). К 9-му мес. терапии дельта снижения ХС ЛНП относительно исходного уровня достигла $2,5 \pm 0,5$ ммоль/л (1,9–3,2), или 53,1% (48,9–55,6) (рис. 3).

Средняя продолжительность гиполипидемической терапии в исследуемой когорте составила 1,9 года (1,3–2,8 года). В одном клиническом наблюдении при проведении монотерапии эзетимибом зафиксировано выраженное снижение аппетита. В результате временного прекращения приема препарата на 1 мес. данное нежелательное явление было купировано. Однако при повторном возобновлении приема эзетимиба выраженное снижение аппетита рецидивировало, что обусловило необходимость полной отмены препарата. Других нежелательных явлений в ходе исследования зарегистрировано не было. Динамика лабораторных показателей АЛТ, АСТ, КФК, ГГТ на

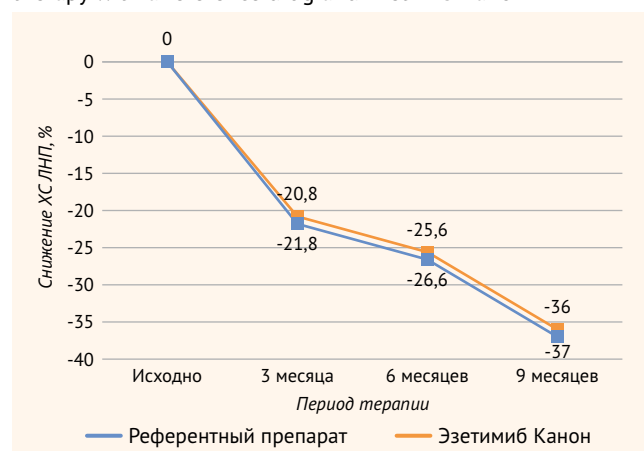
фоне терапии не выявила значимых изменений. Параметры физического и полового развития у всех пациентов соответствовали возрастным и гендерным нормативам.

В рамках проведенного исследования назначение препаратов осуществлялось с указанием только международного непатентованного наименования (МНН), без конкретизации производителя. Выбор производителя препарата был оставлен на усмотрение пациентов, с учетом их личных предпочтений и экономических возможностей. Анализ полученных данных показал, что среди 130 пациентов, получавших монотерапию эзетимибом, 19 (14,6%) пациентов применяли препарат Эзетимиб Канон, 12 (9,2%) пациентов – оригинальный эзетимиб, а остальные (76,2%) использовали различные генерические препараты. Сравнительная оценка липидснижающей эффективности и переносимости терапии между референтным препаратом и препаратом Эзетимиб Канон не выявила статистически значимых различий (рис. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования эффективности и безопасности эзетимиба в виде монотерапии и в комбинации со статинами в педиатрической практике проводятся в течение последних 2 десятилетий. Одним из первых исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения эзетимиба у детей, стало исследование, опубликованное в 2008 г. В нем 248 пациентов с геСГХС в возрасте от 10 до 17 лет получали комбинированную терапию эзетимибом и симвастатином. Наблюдение, продолжавшееся 53 нед., показало высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность данной комбинации в указанной возрастной группе [15]. В 2009 г. было опубликовано ретроспективное исследование, в котором проанализированы данные 36 детей с гиперхолестеринемией (26 с геСГХС и 10 с семейной комбинированной гиперлипидемией), получавших монотерапию эзетимибом. Было установлено, что терапия привела к статистически значимому снижению ОХС и ХС ЛНП в обеих группах. Среднее снижение уровня ХС ЛНП составило 28% без существенного влияния на уровни триглицеридов и холестерина липопротеинов высокой плотности [17]. Ретроспективное лонгитюдное исследование, проведенное педиатрами Национального педиатрического госпиталя Буэнос-Айреса и охватывающее период с 2003 по 2009 г., включило 32 ребенка с геСГХС (средний возраст – 9,5 года). На фоне терапии эзетимибом (средняя продолжительность – 2,45 года) наблюдалось снижение уровня ХС ЛНП на $25,7\% \pm 12,3$ ($p < 0,0001$). Побочные эффекты отсутствовали, однако 34% пациентов потребовалось дополнение статинов для достижения целевых уровней ХС ЛНП [18]. Последующее проспективное исследование тех же авторов охватило 70 детей, получавших эзетимиб как монотерапию или в комбинации со статинами в период с 2005 по 2015 г. Установлено, что монотерапия снижает уровень ХС ЛНП на 27,62%, а комбинированная терапия – на 41,5%, при этом целевые значения достигались у 74% пациентов [13]. Рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное международной группой в 2013 г.,

● **Рисунок 4.** Динамика снижения уровня ХС ЛНП на фоне терапии референтным препаратом и Эзетимиб Канон
● **Figure 4.** Changes in LDL-C reductions from baseline on therapy with a reference drug and Ezetimib Kanon



включило 138 детей с гиперхолестеринемией. Через 12 нед. терапии эзетимиб обеспечил снижение уровня ХС ЛНП на 27% по сравнению с плацебо [19]. Греческое исследование 2020 г., охватившее 318 детей с геСГХС, подтвердило безопасность и эффективность 9-летней комбинированной терапии эзетимибом и статинами. Целевые значения ХС ЛНП были достигнуты у 69% пациентов, а показатели функции печени, состояния мышечной ткани, роста и созревания оставались в пределах нормы [14].

Результаты метаанализа, включавшего данные 41 исследования (4667 пациентов), показали, что применение эзетимиба как в монотерапии, так и в комбинации со статинами, сопровождается низкой частотой нежелательных явлений (0,8%) и подтверждает его высокий профиль безопасности [16]. Систематический обзор с проведением сетевого метаанализа рандомизированных контролируемых исследований также подтвердил эффективность и безопасность гиполипидемической терапии с использованием эзетимиба у детей с геСГХС [20].

В рамках проведенного нами исследования была оценена эффективность и переносимость монотерапии эзетимибом у педиатрических пациентов с геСГХС, а также проанализированы результаты комбинированной терапии эзетимибом и аторвастатином.

Монотерапия эзетимибом привела к снижению уровней ОХС, ХС ЛНП и ХС нЛВП. Данные результаты согласуются с результатами предыдущих исследований и подчеркивают эффективность эзетимиба как препарата первой линии при лечении гиперхолестеринемии у детей. Однако у 30% пациентов монотерапия оказалась недостаточно эффективной.

Анализ исходных уровней ХС ЛНП в группах с различным ответом на терапию выявил, что пациенты, не достигшие целевых значений, изначально имели более высокий уровень ХС ЛНП. Эти данные не противоречат ранее опубликованным результатам и свидетельствуют о важности учета исходного уровня ХС ЛНП при планировании стратегии лечения.

Индивидуальная вариабельность ответа на эзетимиб подчеркивает необходимость персонализированного подхода к выбору терапии в детской популяции. Пациенты с исходно более высокими уровнями ХС ЛНП требуют интенсификации лечения, включая комбинированную терапию. Кроме того, дальнейшего изучения требует влияние генетических факторов на эффективность эзетимиба.

Продолжение монотерапии эзетимибом в течение 9 мес. привело к устойчивому снижению ХС ЛНП. Данные результаты, полученные в нашем исследовании впервые, демонстрируют возможность накопления эффекта при длительном применении препарата. Это указывает на потенциальную важность учета продолжительности терапии

при планировании гиполипидемического лечения, что является новой информацией для научной литературы.

Монотерапия эзетимибом в целом хорошо переносилась. Единственным зарегистрированным побочным эффектом стало снижение аппетита у одного пациента, что потребовало отмены препарата. Комбинированная терапия также не сопровождалась значимыми нежелательными явлениями. Динамика физического и полового развития пациентов оставалась в пределах возрастных норм.

Комбинированная терапия эзетимибом и аторвастатином продемонстрировала более выраженное снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с монотерапией. К промежуточному этапу исследования регистрировалось существенное уменьшение данного показателя, которое усиливалось при дальнейшем наблюдении. Полученные результаты подтверждают эффективность комплексного подхода у пациентов с исходно высоким уровнем ХС ЛНП и позволяют рекомендовать комбинированную схему лечения с использованием статинов в случаях, когда целевые значения ХС ЛНП не достигаются на фоне монотерапии эзетимибом.

В случаях недостаточного ответа даже на комбинированную терапию целесообразно рассмотреть дополнительные методы лечения, такие как использование ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин / кексин типа 9 (PCSK9). Длительное наблюдение за пациентами позволит уточнить оптимальные стратегии лечения и выявить потенциальные долгосрочные эффекты.

Одним из ограничений исследования является использование препаратов различных производителей, что могло повлиять на результаты. Однако сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий в эффективности между референтным препаратом и генерической версией эзетимиба Эзетимиб Канон. Также важно отметить, что исследование не учитывало генетические характеристики пациентов, которые могли бы повлиять на ответ на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость монотерапии эзетимибом у детей с дислипидемией, особенно при продолжительном применении. Для пациентов с недостаточным ответом на терапию целесообразно использовать комбинированный подход. Персонализированный выбор лечения, основанный на исходных характеристиках липидного профиля и других индивидуальных факторах, является ключевым для достижения оптимальных результатов. MC

Поступила / Received 02.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.02.2025

Принята в печать / Accepted 21.02.2025

Список литературы / References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–2472. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>.
2. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ*. 1991;303(6807):893–896. <https://doi.org/10.1136/bmj.303.6807.893>.
3. Hokanson JS, Arce AB, Ahmed SA, Zhang X, Dodge AM, Peterson AL. Preventive Medicine in Pediatric Cardiology Practice. *J Pediatr*. 2023;253:1–17.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.08.034>.
4. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining

- decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
5. Falkner B, Gidding S. Life-Course Implications of Pediatric Risk Factors for Cardiovascular Disease. *Can J Cardiol*. 2021;37(5):766–775. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.001>.
 6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
 7. Cohen H, Stefanutti C. The Mighty Medic Satellite Research Group for Pediatric Dyslipidemia. Current Approach to the Diagnosis and Treatment of Heterozygote and Homozygous FH Children and Adolescents. *Curr Atheroscler Rep*. 2021;23(6):30. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00926-3>.
 8. Mendelson MM, Regh T, Chan J, Baker A, Ryan HH, Palumbo N et al. Correlates of Achieving Statin Therapy Goals in Children and Adolescents with Dyslipidemia. *J Pediatr*. 2016;178:149–155.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.08.003>.
 9. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Statins: pros and cons. *Med Clin*. 2018;150(10):398–402. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.11.030>.
 10. Singh A, Cho LS. Nonstatin therapy to reduce low-density lipoprotein cholesterol and improve cardiovascular outcomes. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):53–63. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.23058>.
 11. Тюрюмин ЯЛ, Шантуров ВА, Тюрюмина ЕЭ. Физиология обмена холестерина (обзор). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(1):153–158. Режим доступа: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/803>. Tyuryumin YaL, Shanturov VA, Tyuryumina EE. Physiology of cholesterol metabolism (the review). *Acta Biomedica Scientifica*. 2012;2(1):153–158. (In Russ.) Available at: <https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/803>.
 12. Van Heek M, Davis H. Pharmacology of ezetimibe. *European Heart Journal, Supplement*. 2004;4J5–J8. [https://doi.org/10.1016/S1520-765X\(02\)90076-3](https://doi.org/10.1016/S1520-765X(02)90076-3).
 13. Araujo MB, Pacce MS. A 10-year experience using combined lipid-lowering pharmacotherapy in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(11):1285–1291. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0117>.
 14. Benekos T, Kosmeri C, Vlahos A, Milionis H. Nine-year overview of dyslipidemia management in children with heterozygous familial hypercholesterolemia: a university hospital outpatient lipid clinic project in Northwestern Greece. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(4):533–538. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0250>.
 15. van der Graaf A, Cuffie-Jackson C, Vissers MN, Trip MD, Gagne C, Shi G et al. Efficacy and safety of coadministration of ezetimibe and simvastatin in adolescents with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(17):1421–1429. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.09.002>.
 16. Bytyçi I, Bytyqi S, Lewek J, Surma S, Bajraktari G, Henein M et al. Management of children with heterozygous familial hypercholesterolaemia worldwide: a meta-analysis. *Eur Heart J Open*. 2025;5(1):oeaf001. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeaf001>.
 17. Clauss S, Wai KM, Kavey RE, Kuehl K. Ezetimibe treatment of pediatric patients with hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2009;154(6):869–872. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.12.044>.
 18. Araujo MB, Botto PM, Mazza CS. Uso de ezetimibe en el tratamiento de la hipercolesterolemia [Use of ezetimibe in the treatment of familial hypercholesterolemia in children and adolescents]. *An Pediatr*. 2012;77(1):37–42. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2011.11.007>.
 19. Kusters DM, Caceres M, Coll M, Cuffie C, Gagne C, Jacobson MS et al. Efficacy and safety of ezetimibe monotherapy in children with heterozygous familial or nonfamilial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1377–1384.E3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.043>.
 20. Llewellyn A, Simmonds M, Marshall D, Harden M, Woods B, Humphries SE et al. Efficacy and safety of statins, ezetimibe and statins-ezetimibe therapies for children and adolescents with heterozygous familial hypercholesterolaemia: Systematic review, pairwise and network meta-analyses of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2025;401:118598. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118598>.

Вклад авторов:

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors:

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Пшеничникова Ирина Игоревна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Трунина Инна Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая отделением кардиологии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; itrunina@mail.ru

Пупыкина Виктория Викторовна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; vika-pupykina@mail.ru

Ежов Марат Владиславович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории нарушений липидного обмена Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; marat_ezhov@mail.ru

Information about the authors:

Irina I. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department; Paediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; PshenichnikovaI@rmapo.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Inna I. Trunina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Cardiology Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor of Department of Hospital Paediatrics No 1, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; itrunina@mail.ru

Viktoria V. Pupykina, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika-pupykina@mail.ru

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Lipid Metabolism Disorders, Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; marat_ezhov@mail.ru

Многогранность констипации у детей: клинический случай инфекции мочевой системы у ребенка, страдающего запором

Г.Р. Сагитова, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Резюме

В структуре общей заболеваемости запоры занимают одно из первых мест. Четкая статистика показателя, к сожалению, отсутствует. Причины разные: многоликость запора, отсутствие графы в официальных таблицах отчетности заболеваемости по учреждениям здравоохранения, недостаточная настороженность у педиатров / узких специалистов, умалчивание родителей, пациентов о столь деликатной теме. В целом частота встречаемости запоров в мире практически одинакова – от 16 до 37% среди детей школьного возраста (данные University of Michigan Health System, National Institute for Health and Clinical Excellence, Российского эпидемиологического исследования по округам). Это заболевание известно еще со времен древности. Так, Гиппократ, Авиценна и Парацельс указывали в своих трудах запор как одну из причин внутренних заболеваний. В 1929 г. Эванс сформулировал определение запора, которое близко к понятию в соответствии с Римскими критериями. Дети XXI в. имеют достаточно много рисков для развития запоров, и определено это прежде всего происходящими изменениями в макро- и микросоциуме, образе жизни, гиподинамией, стрессовыми ситуациями, последствиями перенесенных вирусных инфекций, в т.ч. SARS-CoV-2, нарушениями правил и порядка применения принципов диетологии в педиатрии, соматическими заболеваниями и т.д. Качество жизни таких пациентов сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией. Сегодня в помощь специалистам есть ряд документов, которые определяют понятие, критерии верификации диагноза, тактики ведения и профилактики запоров. Результаты исследований зарубежных и отечественных ученых указывают на то, что стимуляторы являются эффективными и безопасными для лечения функциональных запоров у детей. Одним из препаратов этой группы является пикосульфат натрия. Приводится случай из практики, когда нелеченый запор явился причиной развития у ребенка инфекции мочевыводящих путей с выраженной активностью.

Ключевые слова: запор, дети, причины, Римские критерии IV пересмотра, клиника, диагностика, лечение, инфекция мочевыводящих путей

Для цитирования: Сагитова ГР. Многогранность констипации у детей: клинический случай инфекции мочевой системы у ребенка, страдающего запором. *Медицинский совет.* 2025;19(1):197–203. <https://doi.org/10.21518/ms2025-012>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The versatility of constipation in children: A clinical case of urinary system infection in a child suffering from constipation

Gulnara R. Sagitova, <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>, sagitova-gulnara04@yandex.ru

Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

Abstract

Constipation occupies one of the first places in the structure of the general morbidity. Unfortunately, there are no clear statistics on the indicator. The reasons are different: the multiplicity of constipation, the absence of columns in the official tables of morbidity reporting by healthcare institutions, insufficient vigilance among pediatricians / narrow specialists, the silence of parents and patients about such a delicate topic. In general, the incidence of constipation in the world is almost the same—from 16 to 37% among school-age children. This disease has been known since ancient times. Thus, Hippocrates, Avicenna, and Paracelsus pointed out in their writings constipation as one of the causes of internal diseases. In 1929, Evans formulated the definition of constipation, which is close to the concept according to the Roman criteria. Children of the 21st century have quite a lot of risks for the development of constipation, and this is determined primarily by changes in the macro and micro society, lifestyle, physical inactivity, stressful situations, the consequences of viral infections, including SARS-CoV-2, violations of the rules and procedures for applying the principles of dietetics in pediatrics, somatic diseases, etc. The quality of life of such patients is comparable to that of patients with diabetes, hypertension, and depression. Today, specialists are assisted by a number of documents that define the concept, criteria for verifying the diagnosis, tactics for managing and preventing constipation. The research results of foreign and domestic scientists indicate that stimulants are effective and safe for the treatment of functional constipation, including in children's practice. One of the drugs in this group is sodium picosulfate. A case from practice is given when untreated constipation caused a child to develop a urinary tract infection with pronounced activity.

Keywords: constipation, children, causes, Roman criteria IV revision, clinic, diagnosis, treatment, urinary tract infection

For citation: Sagitova GR. The versatility of constipation in children: A clinical case of urinary system infection in a child suffering from constipation. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):197–203. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-012>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день под запором (констипация) понимается редкое, затрудненное, болезненное или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра, наблюдаемое в течение от 2 нед. до 2 мес. [1]. Запоры известны человечеству с давних времен. Вполне закономерно, что в далекие времена статистика не велась. Но это было предметом изучения, поиска лечения и профилактики развития данного состояния. Ранее египтяне были убеждены, что все болезни происходят от пищи, поэтому ежемесячно 3 дня подряд они очищали желудок, принимая слабительные или рвотные средства. Изобретение клизмы приписывают египтянам, наблюдавшим, как птицы (пеликаны) набирают в клюв воду [2]. В одном из основных источников древнеегипетской медицины папирусе Эберса XVI в. до н. э. есть указание, что, когда слизистые вещества не могут выйти наружу – это запор. В работах Гиппократ (980–1037) описывается состояние нарушенного очищения организма, т. е. недостаточного опорожнения. Авиценна в «Каноне врачебной науки» (980–1037) впервые делает заключение, что запор – это болезнь толстых кишок, когда затрудняется выход того, что естественно выходит [3]. В последующем уже Парацельс (1493–1541) характеризовал запор как одну из пяти невидимых причин болезней, указывая на шлаки, ядовитые вещества и «внутренние закупорки» [4]. И только в XIX в., а это время интенсивного развития физиологии, дается формулировка запору как накоплению уплотненных фекалий в толстой кишке. В 1929 г. Эванс пишет, что запор – это чрезмерная задержка прохождения остатков пищи через толстую кишку, сопровождающаяся как нерегулярным стулом, чувством «неполной дефекации», твердым стулом, малым количеством стула и чувством дискомфорта. Можно смело сказать, что он практически приблизился к современной формулировке запора [5]. И уже в настоящее время специалисты пользуются современными представлениями о запоре, генезе заболевания, клинических характеристиках, стратегии ведения таковых пациентов и мерах профилактики. Приходится констатировать, что в официальных документах отчетности учреждений здравоохранения нет отдельной графы показателя заболеваемости «запор». А это важно с позиции изучения проблемы распространенности, выработки стратегии ведения и разработки мероприятий для пациентов, в т. ч. и входящих в группы риска. Прежде всего запор – это детская проблема, с которой сталкиваются многие работники здравоохранения медицинской помощи. К сожалению, как на этапе амбулаторной помощи, так и в условиях стационарной помощи, не всегда специалисты, особенно узкого профиля, расспрашивают пациента / представителя ребенка о наличии симптомов запора. И актуальность этого вопроса обусловлена ростом визитов к педиатру детей с жалобами на запор. По информации Университета системы здравоохранения Мичигана (University of Michigan Health System, UMHS), запорами страдают от 16 до 37% детей школьного возраста, а по сведениям Британского национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) – от 5 до 30% [6–8]. В России

недостаточно эпидемиологических исследований по распространенности запора среди детей [9], но цифры варьируют в таких же диапазонах, как и в зарубежных исследованиях. По результатам нового российского популяционного исследования, хронический запор был выявлен у 53% детей, анкетированных во всех федеральных округах [10]. Пик заболеваемости у детей приходился на 2–4 года, когда начинается приучение к горшку [10, 11]. У детей старше года 95% запоров носят функциональный характер [11, 12]. Все эти показатели не отражают истинную распространенность запора в популяции, поскольку многие пациенты, особенно подростки, не обращаются к врачу по причине деликатности вопроса, кто-то считает, что запор разрешится сам, а многие просто не верят результатам лечения. Только качество жизни пациентов, страдающих хроническим запором, сравнимо с качеством жизни пациентов с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и депрессией [13].

До 84% детей с функциональным запором страдают от недержания кала, практически полностью лишаящего ребенка нормальной адаптации в коллективе [14].

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И ПАТОГЕНЕЗ

На сегодняшний день для постановки диагноза «запор» специалист руководствуется следующими правилами (Римские критерии IV пересмотра 2016 г.) [15]:

Для детей младше 4 лет должно быть наличие не менее 2 из перечисленных симптомов в течение 1 мес.:

- 2 и менее дефекации в нед.;
- наличие в анамнезе эпизодов задержки стула;
- болезненные дефекации плотными каловыми массами;
- каловые массы большого диаметра;
- большое количество каловых масс в прямой кишке после акта дефекации.

Для детей старше 4 лет и подростков наличие нижеперечисленных критериев, которых также должно быть 2 или более, возникающих как минимум 1 раз в нед., продолжительностью не менее 1 мес. [16]:

- 2 или менее дефекации в нед. в туалете у развитых детей в возрасте до 4 лет;
- минимум 1 эпизод недержания кала в нед.;
- волевое удержание кала;
- болезненный или твердый стул в анамнезе;
- наличие большого количества каловых масс в прямой кишке после акта дефекации;
- каловые массы большого диаметра.

Частота стула у детей разного возраста в норме выглядит так:

- В возрасте от 0 до 3 мес., если на грудном вскармливании, может быть 5–40 раз в нед., в сут. около 3 раз; если на искусственном вскармливании, то от 5 до 20 раз в нед., в сут. 2 раза [16].
- 6–12 мес. – количество дефекаций 5–28 в нед., или 1,8 раза в день.
- 1–3 года – 4–21 раз в нед., в сут. – 1,4 раза.
- И старше 4 лет – 3–14 раз в нед., 1 раз в день [17].

Многогранность запора ставит перед врачом серьезные задачи в части поиска причины заболевания.

Как говорится – *sublata tause tolliter morbus* (устраняя причину, устраняешь болезнь). В первые годы жизни, когда на развитие ребенка значимое влияние оказывает микросоциум, часто причиной функционального запора является нейрорпсихологический дискомфорт: приучения ребенка к горшку, начало социализации (посещение детских дошкольных и школьных учреждений) [18, 19], депрессия и невротизм, гиперопека над ребенком, а эмоциональный стресс может привести к нерегулярным привычкам кишечника у детей [16, 20, 21].

У детей старшего возраста к развитию запоров могут приводить также:

- алиментарные причины: нарушение режима и характера питания с недостаточным содержанием в рационе питания продуктов, богатых пищевыми волокнами, растительными маслами, или злоупотребление напитками, содержащими большое количество вяжущих веществ, – чаем, кофе, какао;
- гиподинамия;
- заболевания центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные, инфекционные болезни;
- аномалии развития толстой кишки;
- психическая травма или стресс (психогенные запоры);
- раннее принудительное приучение ребенка к горшку, непривычные условия в туалете общественного пользования (школы, центры дополнительного обучения, спортивные секции и др.);
- оперативные вмешательства на органах брюшной полости (динамическая, спаечная непроходимость);
- опухоли (создающие механическое препятствие для полноценного опорожнения кишечника);
- употребление лекарственных препаратов (миорелаксантов, ганглиоблокаторов, холинолитиков, опиатов, противосудорожных, антацидов, препаратов висмута, лоперамида, бифидосодержащих пробиотиков, ферментных препаратов, мочегонных, барбитуратов, транквилизаторов, нестероидных противовоспалительных средств, препаратов железа и кальция, блокаторов кальциевых каналов);
- острые и хронические отравления ядовитыми веществами (свинцом, таллием, никотином и др.);
- трещины ануса, анусит, сфинктерный проктит первичный и вторичный на фоне других воспалительных заболеваний анального канала, прямой кишки и параректальной клетчатки, болевая реакция в виде нарушения расслабления сфинктера [16].

Основным патогенетическим звеном функционального запора у детей является болевой симптом, который формирует порочный круг [16, 22]: болезненная дефекация неизбежно ведет к удержанию опорожнения кишечника, затем происходит пролонгирование копростаз (реабсорбция жидкости – увеличение размера – плотная консистенция) и, как следствие, увеличение боли, что, в свою очередь, провоцирует болезненную дефекацию, и так по цепочке патогенеза в обратном направлении. На сегодняшний день уже имеются данные, что запор является пусковым механизмом многих заболеваний. В своей статье А.А. Нижевич и др. ссылаются на работы, свидетельствующие о мультиморбидности запоров у детей [23]. Так, О.В. Москалец и др. [24] высказали мнение о том, что у детей с хроническими запорами

могут развиваться аутоиммунные процессы, действующие в том числе на антигены кишечной стенки (при этом в роли кофактора выступают бактериальные патогены) с последующей поликлональной активацией В-лимфоцитов.

Известно, что у пациентов с целиакией часто наблюдается нарушение моторики кишечника. Исследования показали наличие нарушенной моторики пищевода, измененного опорожнения желудка и нарушения моторики тонкой кишки, желчного пузыря и толстой кишки у пациентов с целиакией, не получающих лечения. Большинство этих двигательных нарушений проходят после соблюдения строгой безглютеновой диеты, что позволяет предположить, что аутоиммунные механизмы, связанные с воспалительным процессом и развитием болезни, ответственны за двигательную дисфункцию. В рекомендациях ESPGHAN 2020 г., посвященных диагностике целиакии, дети с запором рассматриваются как группа риска по выявлению целиакии наряду с пациентами, страдающими СРК [25, 26]. В 2023 г. ученые из Японии в ходе обследования 62 тыс. пациентов установили, что частота стула 2 и менее раз в нед. у детей в возрасте одного года сопровождалась повышением риска развития атопического дерматита до 3-летнего возраста. Доказано, что запор является одним из ведущих факторов риска развития бронхиальной астмы и атопического дерматита у детей и взрослых пациентов. Причина кроется в резком снижении штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и обильном росте *Pseudomonas aeruginosa* и *Clostridium spp.*, а также в резком дефиците короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) в кишечном содержимом [27, 28].

В последнее время ведутся работы по изучению влияния количественного и качественного микробного состава кишечника в развитии депрессивных и тревожных состояний. В исследованиях [29, 30] было выявлено снижение *Faecalibacterium*, *Coprococcus* и *Butyricoccus*, вырабатывающих провоспалительные компоненты. Запор у ребенка может быть и причиной развития инфекции мочевыводящих путей, энуреза. И здесь несколько составляющих патогенетического механизма. Во-первых, между кишечником и органами мочевыводящей системы существует единая система крово-лимфооттока, т.е. в случае воспалительного процесса в кишечнике (кишечная инфекция, аппендицит, изменение микробного пейзажа и др.) патогенные микроорганизмы, преимущественно грамотрицательная флора, по пути оттока попадают в органы мочевыделительной системы. Во-вторых, механическая обструкция кишечника фекаломой сдавливает мочеточники, мочевой пузырь. В ответ на это происходит стимуляция рецепторов мочевого пузыря, что приводит к его «незаторможенным» сокращениям, характерным для пузырно-мочеточникового рефлюкса, и впоследствии – к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей и энурезу [31, 32]. По данным иранских исследователей S.M. Dehghani et al. [33], у детей с хроническим запором (n = 120) частота возникновения дизурии достигала 16,7%, ночного энуреза – 22,5%, дневного энуреза – 3,3%, недержания мочи – 4,2%. В качестве ведущего возбудителя инфекций мочевыводящих путей у данной группы детей с запором высевалась *E. coli* (71,4%), реже встречались штаммы *Enterobacter* (14,3%)

и коагулазо-позитивного *S. aureus* (14,3%). Чрезмерный рост патогенной кишечной палочки и/или применение антибиотиков, вызывающих дисбактериоз кишечника, могут спровоцировать дисфункцию кишечного барьера, которая вызывает субклиническое кишечное, а затем и системное воспаление. Повреждение кишечного мукозального барьера является основным источником постоянной персистенции *E. coli* в мочевыводящих путях и формирует в последующем предрасположенность к развитию рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [34]. Рассуждая о диагностических алгоритмах запора, можно утверждать, что в своей практике специалист вполне может обойтись традиционными подходами: тщательно собранный анамнез, полный осмотр ребенка, включая аускультацию кишечника [16]. Дорогостоящие, порой инвазивные методы диагностики в данном случае не всегда уместны. Применение их определено в международных рекомендациях [16, 35]:

- обычное рентгенологическое исследование брюшной полости в случаях колостазы, когда объективное обследование невозможно или его результаты малоинформативны;
- исследование транзита (пассаж бария) по желудочно-кишечному тракту может использоваться в дифференциальной диагностике функциональных запоров и функционального недержания кала, а также в неясных случаях;
- диагностика аллергии к белкам коровьего молока не проводится у детей с запором без симптомов тревоги;
- диагностическая элиминационная диета сроком от 2 до 4 нед. может назначаться детям с рефрактерным запором;
- лабораторная диагностика-скрининг на гипотиреоз, целиакию и гиперкальциемию не проводится детям с запором без симптомов тревоги;
- основным показанием к аноректальной манометрии для оценки ректоанального ингибиторного рефлекса является рефрактерный запор;
- биопсия слизистой оболочки прямой кишки является золотым стандартом диагностики болезни Гиршпрунга;
- ирригография не является стартовым исследованием, используемым у детей для оценки запоров;
- толстокишечная манометрия показана детям с рефрактерным запором до решения вопроса о необходимости хирургического вмешательства;
- магнитно-резонансную томографию спинного мозга не рекомендуется использовать в рутинной практике в случае рефрактерного запора без других неврологических симптомов;
- биопсия и сцинтиграфия толстой кишки для диагностики нейромышечных заболеваний толстой кишки не рекомендуется у детей с рефрактерным запором.

На какие симптомы «тревоги» необходимо обратить внимание специалисту и назначить дополнительное обследование ребенка:

- отхождение мекония позже первых 48 ч жизни (у 99% детей меконий отходит в первые 24 ч, у остальных – до 48 ч) (исключить болезнь Гиршпрунга);
- кровь в кале яркая, большим количеством (исключить трещины ануса, полипы кишечника, язвенный колит);
- кровь и слизь в кале (исключить пищевую аллергию к белкам коровьего молока, острые кишечные инфекции);

■ кровь и слизь в кале с лихорадкой и (или) рвотой, потеря массы тела, интоксикация и (или) лихорадка (исключить инвазивные кишечные инфекции, язвенный колит, болезнь Крона);

■ кровь в кале в виде малинового желе (исключить инвагинацию);

■ густой, липкий, жирный стул (исключить муковисцидоз, дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина).

ТЕРАПИЯ

Принципы ведения детей с функциональными запорами прежде всего основываются на золотом стандарте – режим, диета, медикаментозная терапия. Конечно, важное значение имеют и достаточная двигательная активность, правила поведения ребенка во время дефекации [36], ежедневный прием слабительных препаратов и регуляторов моторики / спазмолитиков [37, 38]. Основное предназначение слабительных препаратов – это опорожнение прямой кишки и (или) разрешение калового завала. Каловый завал представляет собой скопление большого количества плотных каловых масс в терминальных отделах толстой кишки, которые легко пальпируются при осмотре ребенка. Для эвакуации из кишки плотных каловых масс могут быть использованы пероральные и ректальные препараты: очистительные клизмы, минеральные масла или микроклизмы с лаурилсульфатом [16, 39]. У детей раннего возраста применяются свечи с глицеролом. У детей более старшего возраста используют как оральные, так и ректальные формы препаратов, клизмы. Заслуживают внимание в педиатрической практике слабительные средства, обладающие осмотическим эффектом, поскольку терапевтический эффект (размягчение и эвакуация каловых масс) достигается за счет удержания воды, что облегчает транспортировку химуса и делает дефекацию менее затрудненной. Регулак® Пикосульфат – препарат имеет тройное действие: стимулирует акт дефекации, уменьшает время эвакуации и способствует размягчению стула. Натрия пикосульфат представляет собой неактивный предшественник, метаболизирующийся вырабатываемыми микрофлорой толстой кишки под действием фермента сульфатазы в активный метаболит бис-(*p*-гидроксифенил)-пиридил-2-метан – бифенол. Действуя на слизистую толстого кишечника, обладает способностью подавлять абсорбцию и усиливать секрецию жидкости, тем самым способствуя накоплению воды и электролитов в толстом кишечнике, что приводит к размягчению стула, уменьшению времени эвакуации и облегчению акта дефекации. Воздействуя на кальциевые каналы гладкомышечных клеток кишечника, он усиливает естественные высокоамплитудные пропульсивные сокращения толстой кишки, распространяющиеся на десятки сантиметров по ходу кишечника. У здорового человека такие сокращения бывают 6–7 раз в сут., главным образом утром после приема пищи, в связи с чем пикосульфат рекомендуется принимать на ночь, координируя с утренней активацией перистальтики, поскольку эффект препарата наступает через 6–12 ч после приема.

Важно, что натрия пикосульфат действует только на уровне толстой кишки, стимулирует естественный процесс

эвакуации из нижних отделов желудочно-кишечного тракта, не оказывая влияния на переваривание или всасывание калорийной пищи, незаменимых питательных веществ в тонком кишечнике, т.е. не ведет к развитию дефицита нутриентного баланса. Кроме того, он не вызывает гиперперистальтики и газообразования в тонкой кишке, что влияет на качество жизни ребенка с запором. Препарат практически полностью метаболизируется в стенке кишечника и печени до неактивного глюкоронида, что исключает энтерогепатическую циркуляцию и риск серьезных побочных реакций.

Натрия пикосульфат можно применять как при краткосрочных, так и при хронических задержках стула различной этиологии (атония и гипотония толстой кишки, анальные трещины, медикаментозный запор, нарушение диеты, синдром раздраженной кишки с запором и др.) [40]. Доза пикосульфата натрия в соответствии с инструкцией у детей: с 0 до 4 лет 1 капля на 2 кг массы тела в сут., с 4 до 10 лет 7–14 капель в сут. (что соответствует 2,5–5 мг натрия пикосульфата); детям старше 10 лет 14–27 капель в сут. (что соответствует 5–10 мг натрия пикосульфата) внутрь перед сном. Предпочтителен индивидуальный подбор дозы, рекомендуется начинать с минимальных начальных доз 5–8 капель до получения эффекта. Курс лечения у детей – не более 7–10 дней. У детей до 4 лет препарат применяется строго по назначению врача. Капли можно принимать в чистом виде, вместе с жидкостью, можно добавлять в пищу. Натрия пикосульфат противопоказан при кишечной непроходимости, ущемленной грыже, острых воспалительных заболеваниях органов брюшной полости и кишечника с температурой и рвотой, абдоминальных болях неясного генеза, тяжелой дегидратации, спастическом запоре, непереносимости фруктозы, индивидуальной повышенной чувствительности к препарату. Прием препарата совместно с антибиотиком снижает послабляющий эффект. Сочетание пикосульфата натрия с диуретиками или глюкокортикоидами может нарушить электролитный баланс [40].

С осторожностью применяют при гипокалиемии, гипермагниемии, почечной недостаточности. Высокая эффективность препарата доказана работами отечественных и зарубежных клиницистов [40–43].

Натрия пикосульфат включен в клинические рекомендации, утвержденные Минздравом РФ, по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором [16].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Приведем случай из практики: девочка 8 лет поступила в отделение нефрологии ГБУЗ АО ОДКБ имени Н.Н. Силищевой с жалобами на повышение температуры тела до 39 °С, слабость, отсутствие аппетита, тошноту, боли в животе, изменения цвета мочи.

Из анамнеза жизни установлено, что девочка от 1 беременности, 1 срочных родов, шкала по Апгар 8/7 баллов. Была на искусственном вскармливании до 6 мес. Вакцинация по календарю. Из перенесенных заболеваний – ОРИ. Наследственный анамнез не отягощен.

Из анамнеза заболевания установлено, что у девочки отсутствовал стул около 10 дней. Ранее отмечалась задержка

стула, т.е. дефекация была 1–2 раза в нед. Со слов родителей и ребенка, стул большого диаметра, очень жесткий. Данные жалобы возникли после начала посещения школы (6 лет), которое совпало со сменой места жительства. Неоднократно девочка отмечала капли крови на фекалиях.

При поступлении состояние расценивалось как тяжелое за счет признаков эндогенной интоксикации, болевого синдрома и выраженных изменений в мочевом синдроме. При осмотре из патологических изменений отмечено: вялая, на контакт идет не охотно, температура тела 38,5 °С, перiorбитальные «тени», кожные покровы бледные, чистые, умеренная пастозность век и голеней, тахикардия (пульс в покое 110 в мин.), АД = 105/65 мм рт.ст., короткий систолический шум на верхушке сердца, поверхностная пальпация живота болезненная по всем отделам. Для исключения острой хирургической патологии была осмотрена хирургом, патологии не выявлено. Положительный симптом поколачивания с обеих сторон. При аускультации кишечника перистальтика не выслушивалась. Назначено лабораторное и инструментальное обследование. Выявлены следующие патологические изменения: в гемограмме выраженный лейкоцитоз $Le\ 18,4 \times 10^9/l$ нейтрофильного характера – 87%, Hb 118 г/л, СОЭ – 30 мм/ч. Изменения были и в биохимических показателях: в виде повышения СРБ – 25 мг/л, прокальцитонина – 3 нг/мл, азотовыделительная функция почек сохранена. В моче высеялась *E.coli* в титре 1 млн на 1 мл мочи. В урограмме: белок – 0,5 г/л, лейкоцитурия – 15–20–15 клеток в поле зрения. По Нечипоренко – выраженная лейкоцитурия (40000 в 1 мл). По данным эхографии почек и мочевого пузыря признаки пиелонефрита: увеличение размеров почек (9,7–10,2 см), утолщение паренхимы (3,3 см). Ребенку был поставлен диагноз «Острый тубулоинтерстициальный нефрит, период активности, функция почек сохранена. Хронический запор». Ребенку назначена инфузионная дезинтоксикационная терапия, антибактериальная с учетом чувствительности (цефалоспорины 3 генерации), уросептики. Положительная динамика отмечена на 2-е сут., когда улучшилось самочувствие девочки, температура тела на субфебрильных цифрах. В динамике на 5-й день лейкоцитурия уменьшилась до 15000 в 1 мл по Нечипоренко. После курса терапии на 10-й день показатели гемограммы, острофазовых белков, урограммы пришли в нормальные значения.

В связи с отсутствием стула в первый день назначена очистительная клизма, выходила прокрашенная каловыми массами жидкость, стул был только на 2-й день, обильный. Учитывая совокупность данных, назначен препарат комбинированного действия – осмотического и стимулирующего слабительного Регулакс Пикосульфат с учетом замедленного времени кишечного транзита. Согласно инструкции 10 капель на ночь в течение 10 дней. На фоне приема препарата стул стал ежедневным, безболезненным, мягкой консистенции. После достижения клинико-лабораторного улучшения девочка выписана на участок с рекомендациями: наблюдение у педиатра, нефролога, обогащение рациона клетчаткой, коррекция питьевого режима, овощи и фрукты 300–400 г в день, соблюдение режима питания, посещения туалета, физической активности, консультация психолога.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, истинная распространенность запоров у детей значительно выше. Да, в 95% случаев они носят функциональный характер. Но многогранность запора порой не позволяет своевременно принять меры поиска причин, и выработки стратегии медицинской помощи. Терапия всегда должна быть комплексной, включая диетическую коррекцию, поведенческую и медикаментозную

терапию. Важным должно быть и своевременное освобождение кишечника от каловых масс, т.к. это может приводить к инфекции мочевыводящих путей в том числе, что усугубляет состояние ребенка. «Свобода кишечника самая ценная, а, возможно, и самая важная из всех свобод» Emile Gautier, 1909 г.



Поступила / Received 04.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.01.2025

Принята в печать / Accepted 25.01.2025

Список литературы / References

- Алхасов АБ, Батаев СМ, Бельмер СВ и др. *Детская гастроэнтерология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 856 с.
- Симонян РЗ. *История медицины: с древнейших времен до современности: учебное пособие для студентов лечебных факультетов образовательных организаций высшего образования*. Чебоксары: Издательский дом «Среда»; 2020. 224 с. Режим доступа: <https://phsreda.com/e-publications/e-publication-143.pdf>.
- Ибн-Сина. *Канон врачебной науки*. М.: Изд-во МИКО «Коммерческий вестник»; Ташкент: Фан; 1994. 398 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_rc_54590/.
- Frexinos J. The history of constipation and the constipated. *Bull Soc Liban Hist Med*. 1993;(3):62–69. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11619225/>.
- Цветкова ЛН. Профилактика и лечение запоров у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2004;(3):74–81. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-zaporov-u-detey>. Tsvetkova LN. Prevention and treatment of constipation in children. *Current Pediatrics*. 2004;(3):74–81. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-i-lechenie-zaporov-u-detey>.
- Gordon J, Blakeley K, Blannin J, Cave J, Hooban S, Jenkins H et al. *Constipation in children and young people: Diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care*. NICE clinical guideline. London; 2010. 249 p. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg99/evidence/full-guidance-245466253>.
- Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(3):1–13. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000233159.97667.c3>.
- Poenaru D, Roblin M, Bird M, Duce S, Groll A, Pietak D et al. The pediatric bowel management clinic: Initial results of a multidisciplinary approach of functional constipation in children. *J Pediatr Surg*. 1997;32(6):843–848. [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90633-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90633-3).
- Кильдиярова РР. Диспансеризация здоровых детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2018;(17):246–250. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1896>. Kil'diyarova RR. Preventive medical examination of healthy children. *Current Pediatrics*. 2018;(17):246–250. <https://doi.org/10.15690/vsp.v17i3.1896>.
- Эрдес СИ, Мацукатова БО, Ревякина СА. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования). *РМЖ*. 2011;(3):159–164. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_rezulyaty_novogo_rossiyskogo_populyacionnogo_issledovaniya/. Erdes SI, Matsukatova BO, Revyakina SA. Constipation in children (results of a new Russian population study). *RMJ*. 2011;(3):159–164. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Zapory_u_detey_rezulyaty_novogo_rossiyskogo_populyacionnogo_issledovaniya/.
- Бельмер СВ, Волюнец FB, Горелов АВ, Гурова MM, Звягин AA, Корниенко ЕА и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):133–144. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>. Belmer SV, Volynets GV, Gorelov AV, Gurova MM, Zvyagin AA, Kornienko EA et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):133–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144>.
- Думова НБ, Кручина МК. Функциональный запор у детей разных возрастных групп. *РМЖ*. 2012;15:792–799. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Funkcionalnyy_zapor_u_detey_raznykh_vozrastnykh_grupp/. Dumova NB, Kruchina MK. Functional constipation in children of different age groups. *RMJ*. 2012;15:792–799. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Funkcionalnyy_zapor_u_detey_raznykh_vozrastnykh_grupp/.
- Yost KJ, Haan MN, Levine RA, Gold EB. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res*. 2005;14(5):1251–1261. <https://doi.org/10.1007/s11136-004-6673-8>.
- Файзуллина РА, Бельмер СВ. Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;11(171):16–26. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26>. Fayzulina RA, Belmer SV. Chronic constipation in pediatric practice: what do we know? Anything new? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;171(11):16–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26>.
- Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
- Сафина АИ. Запоры у детей в практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2022;16(12):50–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-50-57>. Safina AI. Constipation in children in the practice of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):50–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-50-57>.
- Захарова ИН, Пупыкина ВВ. Воспитание туалетных навыков у детей раннего возраста: информация для врачей и родителей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;(3):237–243. <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.3.202943>. Zakharova IN, Pupykina VV. Features of developing toilet skills in young children: Information for clinicians and parents. A review. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;(3):237–243. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.3.202943>.
- Cağan Appak Y, Yalın Sapmaz Ş, Doğan G, Herdem A, Ozyurt BC, Kasirga E. Clinical findings, child and mother psychosocial status in functional constipation. *Turk J Gastroenterol*. 2017;28(6):465–470. <https://doi.org/10.5152/tjg.2017.17216>.
- Udoh EE, Rajindrajith S, Devanarayana NM, Benninga MA. Prevalence and risk factors for functional constipation in adolescent Nigerians. *Arch Dis Child*. 2017;102(9):841–844. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-311908>.
- Inan M, Aydinler CY, Tokuc B, Aksu B, Ayvaz S, Ahyan S et al. Factors associated with childhood constipation. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(10):700–706. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01165.x>.
- Laffolie J, Ibrahim G, Zimmer KP. Poor Perception of School Toilets and Increase of Functional Constipation. *Klin Pediatr*. 2021;233(1):5–9. <https://doi.org/10.1055/a-1263-0747>.
- Podar U. Approach to Constipation in Children. *Indian Pediatr*. 2016;53(4):319–327. <https://doi.org/10.1007/s13312-016-0845-9>.
- Нижевич АА, Валева ДС, Логиновская ВВ. Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(1):71–78. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-11>. Nizhevich AA, Valeeva DS, Loginovskaya VV. Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view. *Russian Journal of Women's and Children's Health*. 2024;7(1):71–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-1-11>.
- Москалец ОВ, Щербина ВИ. Особенности иммунного ответа при хронических запорах у детей. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2016;(2):119–121. Режим доступа: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/498>. Moskalets OV, Shcherbina VI. Immune response features in children with chronic constipation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2016;(2):119–121. (In Russ.) Available at: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/498>.
- Pinto-Sanchez MI, Berck P, Verdu EF. Motility alterations in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Dig Dis*. 2015;33(2):200–207. <https://doi.org/10.1159/000371400>.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo K, Mearin ML, Ribes-Koninckx CR et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
- Huang YC, Wu MC, Wang YH, Wei JC. The influence of constipation on asthma: A real-world, population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14540. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14540>.
- Huang YC, Wu MC, Wang YH, Wei JC. Influence of constipation on atopic dermatitis: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13691. <https://doi.org/10.1111/ijcp.13691>.
- Gao M, Wang J, Liu P, Tu H, Zhang R, Sun N, Zhang K. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):379. <https://doi.org/10.1038/s41385-023-02670-5>.
- Slyepchenko A, Maes M, Jacka FN, Kohler CA, Barichello T, McIntyre RS et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom*. 2017;86(1):31–46. <https://doi.org/10.1159/000448957>.
- Сагитова ГР, Эрман МВ, Сердюков АГ. *Болезни мочевой системы у детей. Организация диагностики и реабилитации*. Астрахань: Изд-во Астраханской государственной медицинской академии; 2006. 145 с. Режим доступа: https://rusneb.ru/catalog/000199_000009_003023929/.

32. Talley NJ, Lasch KL, Baum CL. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(1):9–19. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.07.005>.
33. Dehghani SM, Basiratnia M, Matin M, Hamidpour L, Haghighat M, Imanieh MH. Urinary tract infection and enuresis in children with chronic functional constipation. *Iran J Kidney Dis*. 2013;7(5):363–366. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24072148/>.
34. Stepanova N. How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol*. 2022;13:780122. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.780122>.
35. Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S et al. Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(2):258–274. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000266>.
36. Захарова ИН, Сугян НГ, Москвич ИК. Российские и международные рекомендации по ведению детей с запорами. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(1):74–83. <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.914>.
Zakharova IN, Sugyan NG, Moskvich IK. Russian and international recommendations on management of constipations in children. *Current Pediatrics*. 2014;13(1):74–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v13i1.914>.
37. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG, van Wijk MP, Bongers ME, Liem O, Benninga MA. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics*. 2009;124(6):e1108–1115. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0022>.
38. Tolia V, Lin CH, Elitsur Y. A prospective randomized study with mineral oil and oral lavage solution for treatment of faecal impaction in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(5):523–529. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.1993.tb00128.x>.
39. Ho JMD, How CH. Chronic constipation in infants and children. *Singapore Med J*. 2020;61(2):63–68. <https://doi.org/10.11622/smedj.2020014>.
40. Панова ЛД. Функциональные запоры у детей дошкольного и школьного возраста: пути решения проблемы. *Медицинский совет*. 2023;17(12):83–97. <https://doi.org/10.21518/ms2023-169>.
Panova LD. Functional constipation in preschool and school age children: ways to solve the problem. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):83–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-169>.
41. Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Ашрафуллина ЧИ. Эффективные методы терапии функциональных запоров у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(19):105–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-105-109>.
Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Ashrafullina CI. Efficient methods of therapy of pediatric functional constipation. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):105–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-105-109>.
42. Kienle-Horn S, Vix JM, Schuijt C, Peil H, Jordan CC, Kamm MA. Comparison of bisacodyl and sodium picosulphate in the treatment of chronic constipation. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(4):691–699. <https://doi.org/10.1185/030079907x178865>.
43. Mueller-Lissner S, Kamm MA, Wald A, Hinkel U, Koehler U, Richter E, Bubeck J. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of sodium picosulfate in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(4):897–903. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.41>.

Согласие пациентов на публикацию: законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: legal representative of the patient signed informed consent regarding publishing data.

Информация об авторе:

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Information about the author:

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Клинико-метаболические аспекты белково-энергетической недостаточности у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии

И.А. Лисица, <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, ivan_lisitsa@mail.ru

В.Л. Грицинская, <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, tryfive@mail.ru

А.Н. Завьялова✉, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

Ю.С. Александрович, <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>, jalex1963@mail.ru

О.В. Лисовский, <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, oleg.lisowsky@yandex.ru

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Неполноценное количественное и/или компонентное питание детей остается актуальной проблемой во всем мире. Генеральной Ассамблеей ООН сформулированы «Глобальные основы мониторинга в области питания», в результате проведения которых уровень острой нутритивной недостаточности в общей детской популяции должен снизиться до 5% к 2025 г. На основании научных публикаций по электронным базам PubMed, EMBASE, Cochrane Library, eLibrary.ru проведен систематический анализ. Полученные данные показали, что в странах с развитой экономикой белково-энергетическая недостаточность регистрируется у 2,4–26% пациентов, поступивших в медицинские стационарные учреждения. Нутритивная недостаточность у пациентов педиатрического профиля полиэтиологична и может влиять на исход заболевания. Значительную часть в этиологическую структуру белково-энергетической недостаточности у пациентов вносят критические состояния (травмы, тяжелые инфекционные заболевания и их осложнения, деструктивный панкреатит и т. д.). Понимание патогенеза белково-энергетической недостаточности у пациентов в критическом состоянии позволяет оптимально подойти к организации и оказанию помощи, и в частности нутритивной поддержки. Анализ результатов исследований показал, что при мальнутриции у детей в критических состояниях происходит нарушение всех видов обмена: углеводного, белкового, жирового и витаминного. На фоне гиперметаболизма происходят изменения в гормональном и иммунологическом статусе, сдвиги водно-электролитного баланса. В статье представлена схема патогенеза острой белково-энергетической недостаточности критических состояний, а также проанализированы методы коррекции гомеостаза. Представлен широкий спектр специализированных продуктов для организации как зондового, так и перорального питания у детей, нуждающихся в нутритивной поддержке.

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, питание, дети, отделение реанимации интенсивной терапии, белково-энергетическая недостаточность критических состояний

Для цитирования: Лисица ИА, Грицинская ВЛ, Завьялова АН, Александрович ЮС, Лисовский ОВ. Клинико-метаболические аспекты белково-энергетической недостаточности у пациентов педиатрических отделений интенсивной терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(1):204–213. <https://doi.org/10.21518/ms2025-047>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and metabolic aspects of protein-energy malnutrition in patients in pediatric intensive care units

Ivan A. Lisitsa, <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, ivan_lisitsa@mail.ru

Vera L. Gritsinская, <https://orcid.org/0000-0002-8290-8674>, tryfive@mail.ru

Anna N. Zavjalova✉, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

Yurii S. Aleksandrovich, <https://orcid.org/0000-0002-2131-4813>, jalex1963@mail.ru

Oleg V. Lisovskii, <https://orcid.org/0000-0002-1749-169X>, oleg.lisowsky@yandex.ru

Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Inadequate quantitative and/or component nutrition of children remains an urgent problem worldwide. The General Assembly of the United Nations formulated the “Global Monitoring Framework for Nutrition”, as a result of which the level of acute nutritional deficiencies in the general child population should be reduced to 5% by 2025. A systematic analysis was conducted on the basis of scientific publications in the electronic databases PubMed, EMBASE, Cochrane Library, eLibrary.ru. The data obtained showed that in developed economies protein-energy deficiency is registered in 2.4–26% of patients admitted to medical

inpatient facilities. Nutritional deficiency in pediatric patients is polyetiological and can influence the outcome of the disease. Critical conditions (trauma, severe infectious diseases and their complications, destructive pancreatitis, etc.) contribute a significant part to the etiologic structure of protein-energy deficiency in patients. Understanding the pathogenesis of protein-energy deficiency in patients in critical condition allows to optimally approach the organization and provision of care and, in particular, nutritional support. Analysis of the results of studies has shown that malnutrition in children in critical conditions causes a violation of all types of metabolism: carbohydrate, protein, fat, and vitamin metabolism. On the background of hypermetabolism there are changes in hormonal and immunologic status, shifts in water-electrolyte balance. A wide range of specialized products is presented for organizing both tube and oral nutrition in children who need nutritional support.

Keywords: protein-energy malnutrition, nutrition, children, intensive care unit, malnutrition of critical conditions

For citation: Lisitsa IA, Gritskinskaya VL, Zavyalova AN, Aleksandrovich YuS, Lisovskii OV. Clinical and metabolic aspects of protein-energy malnutrition in patients in pediatric intensive care units. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):204–213. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-047>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Нерациональное и/или недостаточное питание и его влияние на здоровье детей остается актуальной проблемой в XXI в. [1]. В соответствии с рекомендациями ASPEN (Американское общество энтерального и парентерального питания) недостаточность питания (malnutrition – мальнутриция) определяется как дисбаланс между потребностью в пищевых веществах и их поступлением в организм, что приводит к развитию дефицита энергии, белка и микронутриентов [1, 2]. Следствием длительной недостаточности питания является нарушение роста и развития ребенка, а также неблагоприятный прогноз для ряда заболеваний [2]. Объединенный экспертный комитет ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам в 1961 г. для определения состояния, вызванного длительным и/или интенсивным, преимущественно белковым и/или энергетическим, голоданием, проявляющимся дефицитом массы тела и/или роста и комплексным нарушением гомеостаза организма, предложил термин «белково-энергетическая недостаточность» (БЭН) [3]. У пациентов, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нутритивная недостаточность понимается как состояние несоответствия поступления и расхода макро- и/или микронутриентов, приводящее к нарушению гомеостатического, развитию морфо-функциональных расстройств, что отрицательно влияет на исход заболевания [4]. При этом дисбаланс возникает вследствие дефицита поступления, нарушения ассимиляции в сочетании с повышенными тратами, что приводит к стойкой дисрегуляции трофического гомеостаза, структурно-метаболическим (снижение массы тела, изменение компонентного состава организма с уменьшением сухой/тощей и клеточной масс) и функциональным (физические и когнитивные) последствиям.

В настоящее время в странах с низким уровнем экономического развития ведущей причиной развития БЭН у детей является ограниченный доступ к продуктам питания и/или медицинской помощи, а в развивающихся странах – повторные инфекционные заболевания. В экономически развитых странах ведущая роль

формирования мальнутриции обусловлена не алиментарным фактором, а тяжелыми острыми или хроническими заболеваниями, вызывающими ассоциированные с гиперметаболизмом состояния [5]. Важное значение при этом играет как повышенная потребность в пищевых веществах, так и нарушение их абсорбции и ассимиляции. По данным мониторинга ЮНИСЕФ, ВОЗ и Всемирного банка, в 2020 г. в мире от неправильного питания страдали около 230 млн детей в возрасте до 5 лет, из которых более 47 млн (6,7%) имели острую недостаточность питания (wasting – потеря веса)¹. Метаанализ по результатам публикаций за последние годы показал, что недостаточность питания, соответствующую критериям БЭН, имели 3,8% детей в Российской Федерации [6]. Частота БЭН среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью в педиатрические клиники, выше и колеблется от 2,4 до 26% в странах Европейского союза [7]. БЭН у пациентов педиатрических ОРИТ полиэтиологична и может влиять на исход заболевания. С одной стороны, наличие у ребенка БЭН осложняет течение коморбидной патологии; с другой стороны, критическое состояние (травмы, тяжелые инфекционные заболевания и их осложнения и т. д.) является пусковым фактором развития или прогрессирования БЭН [8–10]. Понимание патогенеза БЭН у пациентов в критическом состоянии позволяет оптимизировать оказание специализированной помощи, и в частности нутритивной поддержки.

КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ СТАЦИОНАРА

Диагностика недостаточности питания у детей необходима для корректной интерпретации лабораторных параметров, обеспечения адекватного лечения и формирования прогноза. Учитывая доказанную длительность пребывания в ОРИТ детей с БЭН по сравнению с пациентами с эйтрофией более чем в 2,5 раза, а также увеличение количества случаев повторных госпитализаций

¹ United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. Levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2021 edition of the joint child malnutrition estimates. Geneva: World Health Organization; 2021.

в ОРИТ, принципиально важным является своевременная диагностика, квалифицированная помощь и оптимизация мероприятий ухода [8].

Для диагностики мальнотриции используются соматометрические, лабораторные и инструментальные методы. Основными соматометрическими показателями являются длина (рост стоя) и масса тела, для оценки которых ВОЗ разработаны нормативы Child Growth Standards (2006 г.) и WHO Growth Reference (2007 г.), а также мобильные приложения – антропометрический калькулятор WHO Anthro (для детей от 0 до 60 мес.) и WHO AnthroPlus (для детей от 0 до 19 лет) [11]. В случае невозможности измерения длины тела ребенка обычным методом возможно проведение сегментарного измерения (длина голени, высота колена) с последующим расчетом по формулам общей длины тела. Обязательным критерием является определение массо-ростового индекса Кетле. Значимым критерием в диагностике БЭН является толщина кожно-жировой складки над трицепсом и окружность плеча в средней трети. Для всех соматометрических показателей определяется величина z-score; диагностическим уровнем БЭН является значение ниже $-2z$ -score [1]. В качестве независимого инструмента скрининга БЭН у детей, в т. ч. в условиях ОРИТ, широко используется градуированная лента MUAC (mid-upper arm circumference) для измерения окружности плеча [12, 13].

Для оценки риска БЭН предложен ряд скрининговых шкал [14–16], в Российской Федерации адаптирована и валидизирована только шкала StrongKids (Screening tool for risk on nutritional status and growth) [17]. По шкале оценивается анамнез снижения массы тела, тяжесть сопутствующих заболеваний и наличие/отсутствие нарушения поступления или потери питательных веществ; в зависимости от суммы баллов от 0 до 5 стратифицируется риск развития мальнотриции.

Особенности метаболизма белков с определением изменений соматического и висцерального пулов возможно оценить на основе анализа белково-азотистого обмена (общий белок, альбумин, короткоживущие белки (трансферрин и преальбумин), креатинин и мочевины). При этом необходимо учитывать возрастные нормативные значения показателей [1, 18]. Изменения иммунных маркеров (процентное и абсолютное количество лимфоцитов, показатель иммунорегуляторного индекса ($CD4^+/CD8^+$), иммунограмма) также косвенно отражают нарушения нутритивного статуса и имеют большое прогностическое значение при сопутствующих заболеваниях [3, 18].

Возможно дополнительное использование комплексных методов оценки нутритивного статуса. В частности, изучение композиционного состава тела пациента (удельный вес жировой и мышечной ткани) может быть получено по результатам биоимпедансометрии и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [1, 19]. Количественную оценку состава и типа жировой и мышечной тканей, в т. ч. в качестве критерия эффективности лечения, позволяют провести ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография [20].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

К ведущим этиологическим факторам острой БЭН, развивающейся при критическом состоянии, относят повышение потребности в энергии на фоне катаболизма и гиперметаболизма; затруднения в точной оценке базовой скорости метаболизма, неадекватное проведение питания пациента [20, 21].

Формирование БЭН у детей, особенно госпитализированных в ОРИТ, сопряжено с разнообразными биохимическими изменениями, затрагивающими метаболические, гормональные и глюкозо-регуляторные механизмы [9, 14]. Установлено, что ответом на критическое состояние является развитие типичной гиперметаболической реакции, продолжительность и выраженность которой в большей степени коррелирует с тяжестью состояния, индивидуальными особенностями пациента и продолжительностью острой фазы, в меньшей степени – с этиологическим характером патологии [21]. Значительное увеличение скорости обмена веществ приводит не только к повышению потребности в кислороде (O_2), но и к гиперпродукции углекислого газа (CO_2), нарастанию отрицательного азотистого баланса, БЭН (табл. 1) [22, 23]. Эффективность терапии в значительной степени определяется подбором объема и состава нутритивной поддержки, который должен строиться с учетом выраженности катаболической реакции, уровня гормонального и цитокинового профиля, анатомо-физиологических особенностей ребенка [1, 23].

Развитие БЭН сопровождается изменением всех видов обмена: энергетического, белкового, углеводного, жирового и минерального. В первую очередь истощаются запасы гликогена и липидов, впоследствии присоединяется ускорение протеолиза мышечной ткани, а затем и истощение общего и висцерального пула белка [23, 24]. Изменение углеводного обмена у пациентов в критическом состоянии проявляется усилением окисления глюкозы и глюконеогенеза [21]. При дефиците энтеральной дотации углеводов через 12 ч с момента энтерального голодания начинается гликогенолиз [24, 25]. При этом парентеральное введение глюкозосодержащих растворов не снижает скорости глюконеогенеза, протеолиза и липолиза [21]. При сохраняющемся дефиците пищевых субстратов на фоне инсулинорезистентности активизируется распад белков, преимущественно в мышечной ткани, характеризующийся изменениями протеинограммы. В частности, отмечается снижение концентрации короткоживущих белков (преальбумина, трансферрина, церулоплазмينا), затем уменьшается концентрация альбумина и общего белка [26].

Под воздействием нейрометаболических и гормон-индуцированных изменений снижается продукция трийодтироксина, инсулина, инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) и повышается синтез кортикотропина и кортизола [9, 27]. Увеличение времени голодания определяет переход к глюконеогенезу из продуктов протеолиза мышц и использованию аминокислот (в первую очередь аспартата, глутамина, лейцина и изолейцина),

● **Таблица 1.** Основные клинико-метаболические отличия простого голодания и синдрома гиперметаболизма

● **Table 1.** Main clinical and metabolic differences between simple fasting and hypermetabolism syndrome

Характеристика	Простое голодание	Синдром гиперметаболизма
Сердечный выброс	–	++
Общее периферическое сосудистое сопротивление	Без изменений	–
Потребление O ₂	–	++
Выделение CO ₂	Без изменений	++
Энергетические потребности	–	+++
Респираторный коэффициент	0,75 (преобладание окисления липидов и белков)	0,85 (смешанный метаболизм)
Первичный субстрат	Липиды	Липиды, углеводы и протеины
Протеолиз	+	+++
Окисление протеинов	+	+++
Синтез острофазных белков, цитокинов	+	+++
Уреогенез	+	+++
Гликогенолиз	+	+++
Глюконеогенез	+	+++
Инсулинорезистентность	Без изменений	++
Липолиз	++	+++
Кетонемия	++++	+
Реакция на регуляторные стимулы	++++	+
Скорость развития БЭН	+	++++

Примечание. – снижение, + повышение.

пирувата и лактата, что усиливает разрушение скелетных мышц с развитием саркопении. Через несколько дней наступает фаза мобилизации жира, которая через липолиз и кетогенез обуславливает прекращение быстрой миодегенерации [9, 23, 27]. Происходящие реакции гиперкатаболизма включают также повышение скорости окисления жирных кислот [21].

Специфический гормональный и цитокиновый профиль, проявляющийся во время критического заболевания, характеризуется повышением содержания инсулина, глюкагона, кортизола, катехоламинов и провоспалительных цитокинов в сыворотке [21, 28, 29]. Среди цитокинов наиболее изучено влияние фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов 1 (IL-1) и 6 (IL-6) [30–31]. Увеличение концентрации контринсулярных гормонов в системном кровотоке повышает резистентность к инсулину и гормону роста и обуславливает стимулирование катаболических реакций: протеолиза, гликолиза и липолиза [29, 32]. Большинство образовавшихся в результате протеолиза свободных аминокислот используются для

синтеза провоспалительных белков [22, 33]. Оставшаяся часть аминокислот с кровотоком поступает в печень для глюконеогенеза [18, 23].

Детально изучено влияние кортизола. Активированный цитокинами кортикотропин (АКТГ) стимулирует выработку кортизола в коре надпочечников. Повышению концентрации кортизола также способствует снижение кортикостероидсвязывающего глобулина при нарушении метаболизма печени, диспротеинемии. Гормональная активность кортизола при критическом состоянии клинически проявляется гипергликемией (за счет активации ферментов, участвующих в глюконеогенезе, повышении инсулинорезистентности, снижении поглощения глюкозы скелетными мышцами). Кроме того, активируется липолиз, что приводит к высвобождению свободных жирных кислот [34]. Кортизол-индуцированное увеличение транскрипции поверхностных рецепторов катехоламинов и ангиотензина II приводит к повышению чувствительности к этим вазоактивным гормонам, к вазоспазму, что, с одной стороны, повышает периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление, с другой – приводит к спланхнотической гипоперфузии [34].

Мышечная атрофия, сопровождающая протеолиз, – острая саркопения критических состояний, является неспецифическим патологическим процессом в результате сопутствующего системного воспаления, окислительного стресса, резистентности к инсулину и метаболического ацидоза [22]. Повышение лактата, с одной стороны, является подтверждением наличия недостаточности перфузии тканей, а с другой стороны, это независимый фактор усиления протеолиза и снижения биосинтеза белка [30]. Изучена роль воспаления в ингибировании mTOR (the mammalian Target of Rapamycin) – сериновой треонин-протеинкиназы, участвующей в регуляции клеточной пролиферации, а также влияние снижения содержания кальция и цинка на клеточный метаболизм [35]. Снижение IGF-1 также ингибирует mTOR и биосинтез белка [36]. Кроме того, mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1) является ключевым фактором регуляции TFEB (Transcription Factor EB) – основного регулятора цитоавтофагии, лизосомального экзоцитоза и катаболизма липидов. При катаболизме и недостатке питательных веществ ингибирование mTORC1 приводит к дефосфорилированию TFEB по консервативным остаткам серина, способствуя транслокации TFEB в перинуклеарную область и транскрипционной активации, что проявляется усилением клеточной дегенерации [37].

Выявлена прямая зависимость снижения соматотропина, тестостерона и IGF-1 с повышением мышечной слабости и атрофии [30, 38]. Кроме того, повышение циркулирующих в сыворотке глюкокортикоидов, несмотря на их противовоспалительное действие, связано с гиперкатаболическим состоянием [39]. Вызванные развитием критического состояния митохондриальная дисфункция, нарушение внутриклеточных процессов окислительного фосфорилирования с развитием окислительного стресса негативно влияют на белки скелетных мышц, способствуя их дальнейшему истощению [30, 40].

Учитывая характер изменений, характерный для всех мышц, Z. Grover et al. показали динамику миоатрофии при БЭН в зависимости от метаболической активности: мышцы подмышечной и паховой областей (степень I), мышцы бедер ягодич (степень II), грудные и абдоминальные мышцы (степень III), мышцы лица (степень IV) [27]. Снижение массы диафрагмы и грудных мышц, изменение метаболизма и электролитные нарушения (гипофосфатемия) приводят к острой дыхательной недостаточности нейромышечного типа со снижением минутной вентиляции, развитию гипоксии [9, 41–44]. Опосредованное мальнутрицией снижение иммунорезистентности и развитие инфекций нижних дыхательных путей приводят к прогрессированию дыхательной недостаточности [41, 45]. При длительном протеолизе истончаются сердечные миофибриллы, что обуславливает снижение контрактильности миокарда [9, 42]. В тяжелых случаях наблюдается брадикардия и артериальная гипотония в сочетании с нарушением сократительной функции и дисэлектролитными нарушениями, приводящими к развитию аритмии [41, 42]. Снижение сердечного выброса приводит к гипоперфузии внутренних органов, прогрессированию полиорганной недостаточности. Обусловленная нарастающей гипоперфузией гипоксия тканей ассоциируется с нарушением образования аденозинтрифосфата (АТФ), что приводит к нарушению клеточного гомеостаза, усиливает проявления оксидативного стресса, образование свободных радикалов [46]. Таким образом, происходит нарушение мембран клеток с развитием недостаточности высокоэнергетических нуклеотидов.

При преимущественно мышечной атрофии в клинической картине без развития отеков принято говорить об алиментарном маразме; сочетание похудания и отеков называют маразматическим квашиоркором [9]. На фоне снижения сывороточного альбумина, антидиуретического гормона, повышения кортизола во время голодания формируется клиническая картина квашиоркора. Отеки начинаются со стопы (I степень), затем лица (II степень), поясничного и грудного отделов (III степень) вплоть до ассоциации с асцитом (IV степень) [9]. Гипоальбуминемия приводит к снижению коллоидно-осмотического давления, внутрисосудисто-интерстициального градиента альбумина, что увеличивает фильтрацию жидкости из внутрисосудистого отдела в интерстициальный [47]. В настоящее время классическая модель Старлинга, в которой преобладающая роль в развитии отеков отводится коллоидно-осмотическому давлению, пересмотрена. Показано увеличение влияния у пациентов в критическом состоянии изменений слоя эндотелиального гликокаликса, эндотелиальной базальной мембраны и внеклеточного матрикса в межсекторальном распределении жидкости [42, 47]. Учитывая, что эндотелиальный гликокаликс содержит в своем составе сульфатированные протеогликаны и другие гликозаминогликаны, не исключено влияние нарушения метаболизма серы в развитии отеков [48]. У пациентов в катаболической фазе критического состояния, особенно при исходном наличии БЭН, отмечается нарушение лимфооттока [21]. Задержка натрия, истощение

внутриклеточного калия приводят к увеличению проницаемости клеточных мембран и прогрессированию квашиоркора [9, 27].

Развитие синдрома мальабсорбции при БЭН обусловлено рядом причин. Так, атрофия ворсинок энтероцитов вызывает вторичную дисахаридазную недостаточность [41]. Рост условно-патогенной и патогенной микробиоты кишечника при функциональной недостаточности поджелудочной железы приводит к мальабсорбции жиров [27, 49].

Острая нутритивная недостаточность вызывает снижение количества нейронов, синапсов, миелинизации нервных волокон, что приводит к уменьшению объема и истончению коры головного мозга, нарушению роста и дифференцировки белого и серого вещества [50]. В случае развития острой БЭН у детей старше 3–4-летнего возраста изменения, происходящие в головном мозге, могут приводить к необратимым последствиям [9, 51].

Дефицит белка и нарушения его метаболизма обуславливают снижение скорости синтеза иммуноглобулинов, уменьшение секреции внутри- и внеклеточных транспортных белков, внутриклеточный дефицит энергии, нарушение транспорта микронутриентов. Иммунная недостаточность у пациентов педиатрических ОРИТ с БЭН определяет частое присоединение инфекционных заболеваний, склонных к затяжному и осложненному течению, в т. ч. нозокомиальных, что в совокупности повышает риск наступления летального исхода [52].

ВЛИЯНИЕ ГИПОВИТАМИНОЗОВ, МИКРО- И МАКРОНУТРИЕНТНОГО ДИСБАЛАНСА НА РАЗВИТИЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Недостаточное поступление витаминов, микро- и макро-нутриентов при отсутствии или несбалансированном питании может усугубить полиорганную недостаточность при БЭН [26]. Снижение сывороточной концентрации микронутриентов у детей в ОРИТ может быть обусловлено перераспределением из центрального кровообращения в ткани и органы во время катаболической фазы критического заболевания; потерями микроэлементов из-за экссудативных потерь или потерь в стомах или дренажах, зондах; снижением концентрации кофакторов ферментов из-за повышенных потребностей во время заболевания; снижением эндогенных уровней витаминов, микро- и макронутриентов при наличии хронических неинфекционных заболеваний [53].

Гипопротеинемия усиливает гипoeлектролитемия, т. к. большинство микроэлементов циркулирует вместе с белками-переносчиками [54]. Пациенты педиатрических ОРИТ склонны к дефициту и аномальным концентрациям витаминов и микронутриентов из-за гиперметаболического состояния, снижения кишечной абсорбции, недостаточного поступления, выведения; колебаний, связанных с приемом лекарств, и основных метаболических заболеваний [54, 55]. Однако в реальной клинической практике в связи с нестабильной природой концентрации витаминов для измерения концентрации в крови определение истинного содержания их проблематично [54].

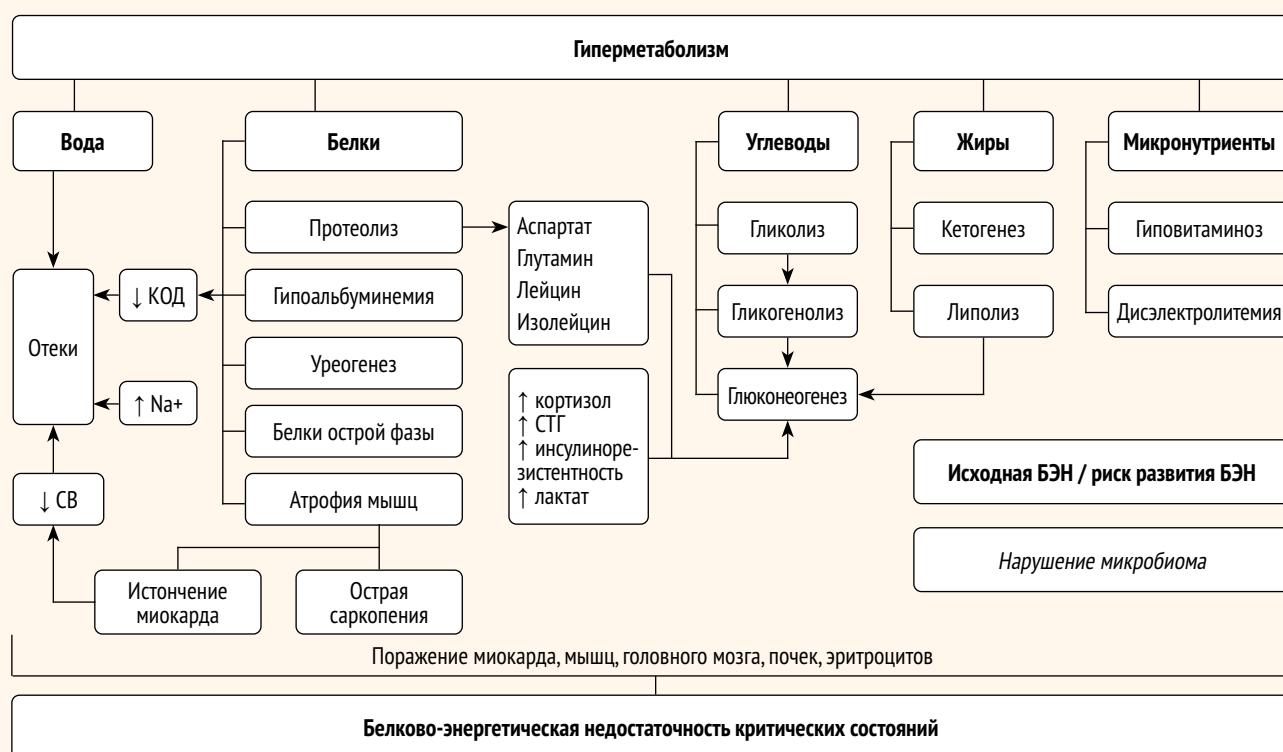
Клинические проявления острого дефицита витамина С (аскорбиновая кислота) определяются патофизиологическими изменениями, обусловленными его ролью в организме. При гиповитаминозе С наблюдается замедление заживления ран, угнетение усвоения негемового железа [56]. G. Grosso et al. указали на наличие обратной связи между снижением содержания витамина С в сыворотке крови и полиорганной недостаточностью; прямой связи – со снижением летальности [57]. Показано неблагоприятное влияние снижения концентрации аскорбиновой кислоты на проницаемость эндотелия сосудов с развитием феномена «капиллярной утечки», элиминацию супероксида, ингибирование оксида азота и пероксинитрита, что в совокупности повышает негативное влияние перекисного окисления липидов на клеточные мембраны [57]. Дефицит витамина С вносит негативный вклад в развитие отеков нижних конечностей, поднадкостничных кровоизлияний, гемартрозов; усугубляет недостаточность железа [54].

Снижение содержания жирорастворимых витаминов у детей в критическом состоянии связано в т.ч. с уменьшением концентрации холестерина и триглицеридов [54, 58]. Возникающая у детей в критическом состоянии недостаточность витамина D оказывает негативное влияние на гомеостаз кальция, иммунную функцию и оксидантно-антиоксидантный баланс [59, 59]. Доказанной является связь между низкой концентрацией витамина D при поступлении ребенка с повышением тяжести заболевания, увеличением продолжительности пребывания в ОРИТ. K. Ebenezer et al. при исследовании детей (средний возраст 17,5 мес.) показали наличие обратной корреляции

между содержанием 25(ОН)D и тяжестью заболевания при поступлении, необходимостью в вазопрессорной поддержке и продолжительностью искусственной вентиляции легких [61]. В проведенном когортном многоцентровом проспективном исследовании R. Ghashut et al. выявили сильную корреляционную связь между концентрациями 25(ОН)D, С-реактивного белка и альбумина в плазме [62].

Имеются неоднозначные сообщения о содержании витамина Е (токоферола) при тяжелых заболеваниях у детей. Авторы указывают, что при оценке уровня токоферола необходимо учитывать перераспределение холестерина, которое происходит как часть системной воспалительной реакции [54]. Содержание витамина К (филлохинон) может изменяться у пациентов в критическом состоянии по двум причинам: первая связана с уменьшением поступления или всасывания при развитии мальабсорбции; вторая – с проводимой в ОРИТ терапией. В частности, доказано негативное влияние длительного использования цефалоспоринов третьего поколения, включающих боковую цепь N-метилтиотетразола (например, цефтриаксон), которые ингибируют эпоксид-редуктазу витамина К [63]. Это приводит к развитию дефицита витамин К-зависимых факторов свертывания крови и нарушению кишечной микрофлоры, ответственной за выработку менахинона. Однако не выявлено положительного влияния профилактического назначения витамина К у пациентов, длительное время получающих антибактериальные препараты, на развитие гипопротромбинемии [54]. Схема патогенеза вторичной БЭН у пациентов ОРИТ представлена на рисунке.

- **Рисунок.** Патогенез развития вторичной острой БЭН у пациентов в критических состояниях
- **Figure.** Pathogenesis of the development of secondary acute PEM in critical care patients



БЭН – белково-энергетическая недостаточность, КОД – коллоидно-осмотическое давление, СВ – сердечный выброс, СТГ – соматотропный гормон, Na⁺ – ионы натрия.

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ В ОРИТ

У пациентов в критических состояниях наблюдается снижение секреторной и ферментативной функции желудочно-кишечного тракта. Уменьшение общей и свободной кислотности желудка вызывает снижение активности пепсина. Уменьшение активности панкреатических ферментов (липазы, амилазы) прямо зависит от выраженности БЭН. Сниженная секреторная и ферментативная активность определяет развитие мальдигестии, что усугубляет клинику БЭН [25, 30].

Нарушения функционирования желудочно-кишечного тракта определяются не только самим критическим состоянием, но также и лечением, которое может осложняться задержкой опорожнения желудка, непереносимостью питания, развитием синдромов мальабсорбции, диареи [30]. Нарушение мезентериальной перфузии снижает скорость внутрипросветного и пристеночного пищеварения, всасывания в тонкой кишке [30, 64]. К патологическому состоянию присоединяется изменение кишечного микробиома, что также способствует прогрессированию критического состояния [65]. Доказано наличие прямой связи между изменением микробиоты кишечника и метаболическими нарушениями, характеризующимися инсулинорезистентностью, развитием дислипидемии, атрофии скелетных мышц, прогрессированием мальнутриции [30]. Снижение продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) родов *Faecalibacterium*, *Prevotella*, *Blautia* и семейства *Ruminococcaceae* не только дополнительно способствует дисфункции кишечника, но и негативно влияет на истощение скелетных мышц [66]. Продуцируемые микробиотой КЦЖК играют важную роль в поддержании гомеостаза углеводного и липидного обменов. КЦЖК повышают чувствительность миоцитов к инсулину, стимулируют секрецию пептида YY и GLP-1 [30, 67]. В связи с этим снижение КЦЖК приводит к усилению инсулинорезистентности и прогрессированию БЭН. Доказано влияние

Escherichia coli на развитие атрофии скелетных мышц через сигнальный путь IGF-1/PI3K/Akt/mTOR [68].

Несмотря на короткие сроки энтерального питания у пациентов педиатрических ОРИТ, часто пребывание в отделении сопровождается отсутствием самостоятельного перорального питания [69]. Осуществление нутритивной поддержки исключительно зондовым методом может не только повлиять на формирование навыков самостоятельного питания из-за отсутствия соблюдения режима кормления, но и привести к расстройству пищевого поведения, стрессу у детей после перевода из ОРИТ и выписки из стационара [22, 24].

В настоящее время в Российской Федерации доступен широкий спектр специализированных продуктов для организации как зондового, так и перорального питания у детей, нуждающихся в нутритивной поддержке. Для перорального и зондового питания детей с рождения применяется готовая к употреблению смесь Инфатрини. Она содержит все необходимые для ребенка младшего возраста макро- и микронутриенты, а также пребиотики GOS/FOS и обеспечивает поступление повышенного количества белка и энергии в небольшом объеме. Линейка возраст-адаптированных продуктов «Нутрини» применяется у детей старше 1 года и включает изо-, гиперкалорическую смесь, а также смесь с комбинацией пищевых волокон MF6. Для перорального питания детей старше 1 года применяется жидкая, готовая к употреблению смесь Нутринидринк с пищевыми волокнами с повышенным содержанием белка и энергии. Сухие смеси, такие как Нутризон Эдванс Нутридринк, могут применяться как в изо-, так и в гиперкалорическом разведении для зондового или энтерального питания. У пациентов с тяжелыми нарушениями ферментации и всасывания белка старше 6 лет применяется смесь Нутризон Эдванс Пептисорб, содержащая белок с высокой степенью гидролиза. Ключевые показатели смесей представлены в табл. 2.

Для проведения оптимальной индивидуальной нутритивной поддержки у пациентов в критическом состоянии следует регулярно определять целевые показатели

● **Таблица 2.** Смеси для энтерального питания детей

● **Table 2.** Enteral formulas for infants and children

Продукт	Минимальный возраст применения	Способ применения	Энергия, ккал/100 мл	Белок, г/100 мл	Тип белка	Жиры, г/100 мл	Углеводы, г/100 мл	Пищевые волокна, г/100 мл
Инфатрини	С рождения	Перорально или зонд	101	2,6	Цельный	5,4	10,3	0,6 (ГОС/ФОС)
Нутринидринк с пищевыми волокнами	С 1 года	Перорально	153	3,4	Цельный	6,8	18,8	1,5 (MF6)
Нутрини	С 1 года	Зонд	100	2,5	Цельный	4,4	12,5	-
Нутрини с пищевыми волокнами	С 1 года	Зонд	101	2,5	Цельный	4,4	12,5	0,8 (MF6)
Нутрини Энергия	С 1 года	Зонд	150	4,0	Цельный	6,7	18,5	-
Нутризон Эдванс Нутридринк, сухая смесь	С 1 года	Перорально или зонд	100	3,9	Цельный	3,9	12,2	-
			150	5,9		5,9	18,3	-
Нутризон Эдванс Пептисорб	С 6 лет	Зонд	100	4,0	Гидролизированный	1,7	17,7	-

энергетической потребности, учитывая динамику изменений метаболизма. Оптимальным является проведение непрямой калориметрии, динамика изменения которой в ходе заболевания позволяет определить переход от катаболического к анаболическому пути метаболизма, предупредить перекармливание. Однако, учитывая организационно-методические, экономические и иные особенности, в ОРИТ большинства клиник используется расчетный метод [21]. В настоящее время рекомендуется использование уравнений W. Schofield и нормативов Продовольственной и сельскохозяйственной организации/Всемирной организации здравоохранения [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие острой БЭН у детей, госпитализированных в ОРИТ, является важной, не решенной в полной мере полиэтиологической проблемой. Наличие хронической БЭН является независимым фактором усугубления тяжести состояния ребенка при возникновении критического состояния, что требует тщательной оценки, своевременного и индивидуального подхода в терапии.



Поступила / Received 15.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.01.2025

Принята в печать / Accepted 15.02.2025

Список литературы / References

- Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Сугян НГ, Симакова МА. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки. *Медицинский совет*. 2019;(2):200–208. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-200-208>.
- Zakharova IN, Dmitrieva YuA, Sugyan NG, Simakova MA. Malnutrition in pediatric practice: differential diagnosis and possibilities for nutritional support. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):200–208. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-200-208>.
- Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN et al.; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Board of Directors. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>.
- Тутельян ВА, Конь ИЯ (ред.). *Детское питание*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2017. С. 452–465.
- Лейдерман ИН, Грицан АИ, Заболотских ИБ. Периоперационная нутритивная поддержка. Методические рекомендации Федерации анестезиологов и реаниматологов. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2021;(4):7–20. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-7-20>.
- Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB. Perioperative nutritional support. Clinical practice recommendations of the national "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". *Annals of Critical Care*. 2021;(4):7–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2021-4-7-20>.
- Боровик ТЭ, Фомина МВ, Яцык СП, Звонкова НГ, Бушуева ТВ, Рославцева ЕА и др. Оценка нутритивного статуса и рисков развития недостаточности питания у детей в стационаре хирургического профиля. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(2):103–112. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-2-103-112>.
- Borovik TE, Fomina MV, Yatsyk SP, Zvonkova NG, Bushueva TV, Roslavtseva EA et al. Assessment of nutritional status and risks of the development of malnutrition in children in the surgical hospital. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(2):103–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-2-103-112>.
- Грицкая ВЛ, Новикова ВП. К вопросу об эпидемиологии дефицита массы тела у детей и подростков (систематический обзор и мета-анализ научных публикаций). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;215(7):125–135. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-125-135>.
- Gritskaya VL, Novikova VP. On the epidemiology of underweight in children and adolescents (systematic review and meta-analysis of scientific publications). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;215(7):125–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-215-7-125-135>.
- McCarthy A, Delvin E, Marciel V. Prevalence of Malnutrition in Pediatric Hospitals in Developed and InTransition Countries: The Impact of Hospital Practices. *Nutrients*. 2019;11(2):236. <https://doi.org/10.3390/nu11020236>.
- Khlevner J, Naranjo K, Hoyer C. Healthcare Burden Associated with Malnutrition Diagnoses in Hospitalized Children with Critical Illnesses. *Nutrients*. 2023;15(13):3011. <https://doi.org/10.3390/nu15133011>.
- Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. *Nutrients*. 2020;12(8):2413. <https://doi.org/10.3390/nu12082413>.
- Wernerman J, Christopher KB, Annane D, Casaer MP, Coopersmith CM, Deane AM, et al. Metabolic support in the critically ill: a consensus of 19. *Crit Care*. 2019;23(1):318. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2597-0>.
- de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660–667. <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>.
- Звонкова НГ, Боровик ТЭ, Маслова НА, Фомина МВ. Возможность использования показателя окружности средней трети плеча для скрининга недостаточности питания у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):68–74. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2021/tom-19-nomer-6/43113>.
- Zvonkova NG, Borovik TE, Maslova NA, Fomina MV. Potential of using mid-upper arm circumference as pediatric screening tool for malnutrition. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):68–74. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2021/tom-19-nomer-6/43113>.
- Abdel-Rahman SM, Bi C, Thaete K. Construction of Lambda, Mu, Sigma Values for Determining Mid-Upper Arm Circumference z Scores in U.S. Children Aged 2 Months Through 18 Years. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):68–76. <https://doi.org/10.1177/0884533616676597>.
- Tume LN, Valla FV, Joosten K. Nutritional support for children during critical illness: European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC) metabolism, endocrine and nutrition section position statement and clinical recommendations. *Intensive Care Med*. 2020;46(3):411–425. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05922-5>.
- Carter LE, Shoyele G, Southon S. Screening for Pediatric Malnutrition at Hospital Admission: Which Screening Tool Is Best? *Nutr Clin Pract*. 2020;35(5):951–958. <https://doi.org/10.1002/ncp.10367>.
- Александрович ЮС, Александрович ИВ, Пшениснов КВ. Скрининговые методы оценки нутритивного риска у госпитализированных детей. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2015;(3):24–31. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vjiugz>.
- Aleksandrovich YuS, Aleksandrovich IV, Pshenisnov KV. Screening methods for assessing nutritional risk in hospitalized children. *Annals of Critical Care*. 2015;(3):24–30. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vjiugz>.
- Звонкова НГ, Боровик ТЭ, Черников ВВ, Гемдзьян ЭГ, Яцык СП, Фисенко АП и др. Адаптация и валидация русскоязычной версии опросника STRONGkids для оценки нутритивного риска у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):155–164. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-155-164>.
- Zvonkova NG, Borovik TE, Chernikov VV, Gemdzian EG, Yatsyk SP, Fisenko AP et al. Adaptation and validation of the STRONGkids nutritional risk screening tool for the Russian language speaking audience. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):157–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-155-164>.
- Яковлева МН, Смирнова КИ, Лисица ИА, Мешков АВ, Новикова ИС. Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности. Обзор литературы. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(1):79–89. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.38.70.007>.
- Yakovleva MN, Smirnova KI, Lisitsa IA, Meshkov AV, Novikova IS. Laboratory markers of protein and energy insufficiency. Literature review. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(1):79–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.38.70.007>.
- Завьялова АН, Новикова ВП, Яковлева МН. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет*. 2024;18(1):245–253. https://doi.org/10.21518/meditsinskiy_sovet.2024.38.70.007.
- Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Sarcopenia in children: lecture. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;18(1):245–253. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/meditsinskiy_sovet.2024.38.70.007.
- Kiseleva EV, Pigarova EA, Mokrysheva NG. The evolution of body composition assessment: from body mass index to body composition profiling. *FOCUS Endocrinology*. 2023;4(2):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-13>.
- Mehta NM, Duggan CP. Nutritional deficiencies during critical illness. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1143–1160. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.06.007>.

22. Kyle UG, Akcan-Arikan A, Orellana RA, Coss-Bu JA. Nutrition support among critically ill children with AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):568–574. <https://doi.org/10.2215/CJN.05790612>.
23. Селиванова АВ. Гормонально-метаболические изменения у больных, находящихся в критическом состоянии. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;(11):13–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormonalno-metabolicheskie-izmeneniya-u-bolnyh-nahodyaschihsya-v-kriticheskom-sostoyanii>. Selivanova AV. The hormone metabolic alterations in patients in critical state. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012;(11):13–17. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/gormonalno-metabolicheskie-izmeneniya-u-bolnyh-nahodyaschihsya-v-kriticheskom-sostoyanii>.
24. Лисица ИА, Александрович ЮС, Завьялова АН, Лисовский ОВ, Новикова ВП. Особенности синдрома возобновленного питания у пациентов педиатрических ОРИТ (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(5):97–107. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-97-107>. Lisitsa IA, Aleksandrovich YuS, Zavyalova AN, Lisovskii OV, Novikova VP. Features of refeeding syndrome in pediatric intensive care unit patients (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(5):97–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-97-107>.
25. Ровда ЮИ, Миняйлова НН, Строева ВП, Никитина ЕД. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;(2):40–51. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/574>.
26. Ровда ЮИ, Миняйлова НН, Строева ВП, Никитина ЕД. Protein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;(2):40–51. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/574>.
26. Закирова АМ, Файзуллина РА, Кадриев АГ, Шаяпова ДТ, Рашитова ЭЛ, Зарипов ИР и др. Нутритивная поддержка при различных состояниях, сопровождающихся белково-энергетической недостаточностью у детей. *Медицинский совет*. 2023;17(1):96–109. <https://doi.org/10.21518/ms2022-019>. Zakirova AM, Faizullina RA, Kadriev AG, Shayapova DT, Palmova LYU, Rashitova EL et al. Nutritional support for various conditions accompanied by protein-energy malnutrition in children. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(1):96–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-019>.
27. Grover Z, Ee LC. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin North Am*. 2009;56(5):1055–1068. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.07.001>.
28. Batool R, Butt MS, Sultan MT. Protein-energy malnutrition: A risk factor for various ailments. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55:242–253. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.651543>.
29. Sturgeon JP, Njunge JM, Bourke CD, Gonzales GB, Robertson RC, Bwakura-Dangarembizi M et al. Inflammation: the driver of poor outcomes among children with severe acute malnutrition? *Nutr Rev*. 2023;81(12):1636–1652. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad030>.
30. Zhang J, Luo W, Miao C, Zhong J. Hypercatabolism and Anti-catabolic Therapies in the Persistent Inflammation, Immunosuppression, and Catabolism Syndrome. *Front Nutr*. 2022;9:941097. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.941097>.
31. Delgado AF, Okay TS, Leone C, Nichols B, Del Negro GM, Vaz FA. Hospital malnutrition and inflammatory response in critically ill children and adolescents admitted to a tertiary intensive care unit. *Clinics*. 2008;63(3):357–362. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322008000300012>.
32. Wen B, Njunge JM, Bourdon C, Gonzales GB, Gichuki BM, Lee D et al. Systemic inflammation and metabolic disturbances underlie inpatient mortality among ill children with severe malnutrition. *Sci Adv*. 2022;8(7):eabj6779. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abj6779>.
33. Tuttle CSL, Thang LAN, Maier AB. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2020;64:101185. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185>.
34. Pacheco-Navarro AE, Rogers AJ. The Metabolomics of Critical Illness. *Handb Exp Pharmacol*. 2023;277:367–384. https://doi.org/10.1007/164_2022_622.
35. Vainshtein A, Sandri M. Signaling Pathways That Control Muscle Mass. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4759. <https://doi.org/10.3390/ijms21134759>.
36. Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):183–203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>.
37. Willett R, Martina JA, Zewe JP, Wills R, Hammond GRV, Puertollano R. TFEB regulates lysosomal positioning by modulating TMEM55B expression and JIP4 recruitment to lysosomes. *Nat Commun*. 2017;8(1):1580. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01871-z>.
38. Van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol*. 2002;23(4):370–391. [https://doi.org/10.1016/s0091-3022\(02\)00006-7](https://doi.org/10.1016/s0091-3022(02)00006-7).
39. Schakman O, Kalista S, Barbé C. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2163–2172. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.05.036>.
40. Van Wyngene L, Vandewalle J, Libert C. Reprogramming of basic metabolic pathways in microbial sepsis: therapeutic targets at last? *EMBO Mol Med*. 2018;10(8):e8712. <https://doi.org/10.1525/emmm.201708712>.
41. Karunaratne R, Sturgeon JP, Patel R. Predictors of inpatient mortality among children hospitalized for severe acute malnutrition: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2020;112(4):1069–1079. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa182>.
42. Briend A. Kwashiorkor – New evidence in the puzzle of oedema formation. *EBioMedicine*. 2022;80:104070. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104070>.
43. Knebusch N, Mansour M, Vazquez S. Macronutrient and Micronutrient Intake in Children with Lung Disease. *Nutrients*. 2023;15(19):4142. <https://doi.org/10.3390/nu15194142>.
44. Güngör Ş, Doğan A. Diaphragm thickness by ultrasound in pediatric patients with primary malnutrition. *Eur J Pediatr*. 2023;182(7):3347–3354. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05024-x>.
45. Ndlovu S, David-Govender C, Tinarwo P. Changing mortality amongst hospitalised children with Severe Acute Malnutrition in KwaZulu-Natal, South Africa, 2009–2018. *BMC Nutr*. 2022;8(1):63. <https://doi.org/10.1186/s40795-022-00559-y>.
46. Mogensen KM, Lasky-Su J, Rogers AJ, Baron RM, Fredenburgh LE, Rawn J et al. Metabolites Associated with malnutrition in the intensive care unit are also associated with 28-day mortality. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(2):188–197. <https://doi.org/10.1177/0148607116656164>.
47. Gonzales GB, Njunge JM, Gichuki BM. The role of albumin and the extracellular matrix on the pathophysiology of oedema formation in severe malnutrition. *EBioMedicine*. 2022;79:103991. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103991>.
48. Golden MH. Nutritional and other types of oedema, albumin, complex carbohydrates and the interstitium – a response to Malcolm Coulthard's hypothesis: Oedema in kwashiorkor is caused by hypo-albuminaemia. *Paediatr Int Child Health*. 2015;35(2):90–109. <https://doi.org/10.1179/2046905515Y.0000000010>.
49. Thaxton GE, Melby PC, Manary MJ. New Insights into the Pathogenesis and Treatment of Malnutrition. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(4):813–827. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2018.07.007>.
50. Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: Nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):614S–620S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.2.614S>.
51. Shahrin L, Chisti MJ, Ahmed T. Primary and secondary malnutrition. *World Rev Nutr Diet*. 2015;113:139–146. <https://doi.org/10.1159/000367880>.
52. Watson JL, Berkley JA. The impact of malnutrition on childhood infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2018;31(3):231–236. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000448>.
53. Casaer MP, Bellomo R. Micronutrient deficiency in critical illness: an invisible foe? *Intensive Care Med*. 2019;45(8):1136–1139. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05678-y>.
54. Dao DT, Anez-Bustillos L, Cho BS. Assessment of Micronutrient Status in Critically Ill Children: Challenges and Opportunities. *Nutrients*. 2017;9(11):1185. <https://doi.org/10.3390/nu9111185>.
55. Dos Reis Santos M, Leite HP, Luiz Pereira AM. Factors associated with not meeting the recommendations for micronutrient intake in critically ill children. *Nutrition*. 2016;32(11-12):1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.019>.
56. Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Inflammation and biomarkers of micronutrient status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19(6):458–463. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000523>.
57. Grosso G, Bei R, Mistretta A. Effects of vitamin C on health: a review of evidence. *Front Biosci*. 2013;18(3):1017–1029. <https://doi.org/10.2741/4160>.
58. Conway FJ, Talwar D, McMillan DC. The relationship between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma ascorbic acid, alpha-tocopherol and lipid peroxidation after elective hip arthroplasty. *Clin Nutr*. 2015;34(4):642–646. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.07.004>.
59. Madden K, Feldman HA, Chun RF. Critically Ill Children Have Low Vitamin D-Binding Protein, Influencing Bioavailability of Vitamin D. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1654–1661. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201503-1600C>.
60. McNally JD, Menon K, Chakraborty P. Canadian Critical Care Trials Group. The association of vitamin D status with pediatric critical illness. *Pediatrics*. 2012;130(3):429–436. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3059>.
61. Ebenezer K, Job V, Antonisamy B. Serum Vitamin D Status and Outcome among Critically Ill Children Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in South India. *Indian J Pediatr*. 2016;83(2):120–125. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1833-0>.
62. Ghashut RA, Talwar D, Kinsella J. The effect of the systemic inflammatory response on plasma vitamin 25 (OH) D concentrations adjusted for albumin. *PLoS ONE*. 2014;9(3):e92614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092614>.
63. Aziz F, Patil P. Role of prophylactic vitamin K in preventing antibiotic induced hypoprothrombinemia. *Indian J Pediatr*. 2015;82(4):363–367. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1584-3>.
64. Chapple LS, Plummer MP, Chapman MJ. Gut dysfunction in the ICU: diagnosis and management. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(2):141–146. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000813>.
65. Завьялова АН, Новикова ВП, Игнатова ПД. Ось «микробиота – мышцы». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;207(11):60–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69>. Zavyalova AN, Novikova VP, Ignatova PD. Axis "microbiota – muscle". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;207(11):60–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-60-69>.

66. Лисица ИА, Александрович ЮС, Завьялова АН, Лисовский ОВ, Разумов СА. Дисфагия у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(6):97–105. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105>.
Lisitsa IA, Aleksandrovich YuS, Zavyalova AN, Lisovskii OV, Razumov SA. Dysphagia in pediatric intensive care unit patients (review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(6):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105>.
67. den Besten G, Bleeker A, Gerding A. Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*. 2015;64(7):2398–2408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>.
68. Schieber AM, Lee YM, Chang MW. Disease tolerance mediated by microbiome E. coli involves inflammasome and IGF-1 signaling. *Science*. 2015;350(6260):558–563. <https://doi.org/10.1126/science.aac6468>.
69. Morton K, Marino LV, Pappachan JV. Feeding difficulties in young paediatric intensive care survivors: A scoping review. *Clin Nutr ESPEN*. 2019;30:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.01.013>.
70. Fuentes-Servin J, Avila-Nava A, González-Salazar LE. Resting Energy Expenditure Prediction Equations in the Pediatric Population: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2021;9:795364. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.795364>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Лисица Иван Александрович, ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ivan_lisitsa@mail.ru

Грицинская Вера Львовична, д.м.н., профессор кафедры общей медицинской практики, ведущий научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; tryfive@mail.ru

Завьялова Анна Никитична, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; anzavjalova@mail.ru

Александрович Юрий Станиславович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; jalex1963@mail.ru

Лисовский Олег Валентинович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; oleg.lisowsky@yandex.ru

Information about the authors:

Ivan A. Lisitsa, Assistant at the Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ivan_lisitsa@mail.ru

Vera L. Gritinskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of General Medical Practice, Leading Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; tryfive@mail.ru

Anna N. Zavyalova, Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Introduction to Paediatric Diseases with the Course of Baby Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; anzavjalova@mail.ru

Yurii S. Aleksandrovich, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics of the Faculty of Postgraduate and Additional Professional Education, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; jalex1963@mail.ru

Oleg V. Lisovskii, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of General Medical Practice, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; oleg.lisowsky@yandex.ru

Лекарственные лихорадки и гипертермии

Р.А. Гудков^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, comancher@mail.ru

Е.Э. Блохова¹, <https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>, kirieshka@mail.ru

А.В. Дмитриев¹, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, aakavd@yandex.ru

А.Л. Заплатников², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru

¹ Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

Лекарственная лихорадка – это фебрильная реакция, по времени совпадающая и патогенетически связанная с применением лекарственного средства. В обзоре представлены публикации эпидемиологических и клинических исследований, касающихся разнообразных вариантов развития лихорадки вследствие применения фармакологических средств. Рассмотрены лихорадочные реакции, связанные как с иммунной гиперчувствительностью, так и имеющие другие механизмы развития, а также синдромы лекарственной гиперчувствительности, включающие лихорадку как один из синдромов (синдром лекарственно-индуцированной гиперчувствительности, сывороточная болезнь, лекарственная волчанка). Наиболее часто термин «лекарственная лихорадка» используется для определения случаев с изолированным фебрильным повышением температуры тела, не сопровождающихся другими клиническими симптомами, например сыпью или органами поражениями, и имеющих иммунный генез. Установлена связь лекарственной лихорадки с чрезвычайно широким спектром лекарственных средств, но наиболее часто она вызывается бета-лактамами антибиотиками. Высокая вероятность развития лекарственной лихорадки у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, имеющих высокий риск бактериальной инфекции и получающих длительные курсы антибиотиков. Гиподиагностика лекарственной лихорадки приводит к необоснованному продолжению и усилению антибактериальной терапии, повышению риска ятрогенных осложнений и экономических затрат. Также в обзоре представлены варианты лекарственных гипертермий: злокачественный нейролептический синдром, злокачественная гипертермия, серотониновый синдром, синдром инфузии пропофола и некоторые другие. Несмотря на давнюю историю изучения вопроса, патогенез патологии остается до сих пор непонятным, что не позволяет разработать эффективные методы распознавания, отсутствуют специфические диагностические маркеры и диагноз по-прежнему ставится методом исключения.

Ключевые слова: лекарственная лихорадка, медикаментозно-индуцированная гипертермия, лекарственная болезнь, синдром лекарственной гиперчувствительности

Для цитирования: Гудков РА, Блохова ЕЭ, Дмитриев АВ, Заплатников АЛ. Лекарственные лихорадки и гипертермии. *Медицинский совет*. 2025;19(1):214–220. <https://doi.org/10.21518/ms2025-095>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug fever and hyperthermia

Roman A. Gudkov^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-4060-9692>, comancher@mail.ru

Ekaterina E. Blokhova¹, <https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>, kirieshka@mail.ru

Andrey V. Dmitriev¹, <https://orcid.org/0000-0002-8202-3876>, aakavd@yandex.ru

Andrey L. Zaplatnikov², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru

¹ Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Drug fever is a febrile reaction that coincides in time with and is pathogenetically associated with the use of a drug. The review presents publications of epidemiological and clinical studies on various variants of fever development due to the use of pharmacological agents. Febrile reactions associated with both immune hypersensitivity and those with other mechanisms of development, as well as drug hypersensitivity syndromes, including fever as one of the syndromes (drug-induced hypersensitivity syndrome, serum sickness, drug-induced lupus), are considered. Most often, the term “drug fever” is used to define cases with isolated febrile increase in body temperature, not accompanied by other clinical symptoms (for example, rash or organ damage), and having an immune genesis. An association of drug fever with an extremely wide range of drugs has been established, but most often it is caused by beta-lactam antibiotics. There is a high probability of drug fever in intensive care unit patients who have a high risk of bacterial infection and receive long courses of antibiotics. Underdiagnosis of drug fever leads to unjustified continuation and intensification of antibacterial therapy, increased risk of iatrogenic complications and economic costs. The review also presents variants of drug hyperthermia: malignant neuroleptic syndrome, malignant hyperthermia, serotonin syndrome, propofol infusion syndrome and some others. Despite the long history of studying the issue, the pathogenesis of the pathology remains not entirely clear, there are no specific diagnostic markers and the diagnosis is still made by exclusion.

Keywords: drug fever, drug-induced hyperthermia, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственная лихорадка – это фебрильная реакция, по времени совпадающая и патогенетически связанная с применением лекарственного средства. На практике диагноз лекарственной лихорадки в большинстве случаев является диагнозом исключения. Повышение температуры тела при использовании лекарств может иметь разнообразные механизмы развития и характеризоваться в части случаев как лихорадка, а в части – как гипертермия. Несмотря на давнюю историю изучения, лекарственные лихорадки и гипертермии мало знакомы практикующим врачам и редко диагностируются [1, 2].

Определение, критерии и патогенез

Общепринятое определение лекарственной лихорадки, так же как и ее критерии, до настоящего времени отсутствует. Это прежде всего касается определения высоты температуры и метода ее измерения (ректальная, оральная, аксиллярная), длительности ее фиксации (эпизод любой длительности или сохранение в течение нескольких часов), предполагаемого механизма развития, а также наличия других симптомов [2–5].

Появление лихорадки после начала использования лекарства является ключевым критерием лекарственной лихорадки, однако сроки ее возникновения обсуждаются в широких пределах. В различных исследованиях срок ее манифестации варьирует от 6–10 сут. до 3–5 нед. от начала терапии. В большинстве источников указывается на повышение риска лекарственной лихорадки при продолжительных курсах приема препаратов [6]. Имеются единичные сообщения о развитии лихорадки даже после однократного приема препаратов [7]. Однако повышение температуры в первые 5 дней терапии делает лекарственный генез лихорадки менее вероятным. При повторном применении препарата лихорадка возникает значительно быстрее – в течение нескольких часов [6]. Важнейшим критерием лекарственной лихорадки является ее устойчивое (не менее 72 ч) исчезновение после отмены препарата без проведения какого-либо специфического лечения. Быстрая нормализация температуры после назначения глюкокортикостероидов также весьма свидетельствует в ее пользу. Повторное назначение препарата приводит к возобновлению лихорадки.

Не любая лихорадка, возникшая после начала использования лекарства и патогенетически с ним связанная, соответствует диагнозу «лекарственная лихорадка». Существуют разнообразные лихорадочные реакции, связанные с конкретными препаратами или их группами, которые рассматриваются в качестве самостоятельного диагноза, например реакция Яриша – Герксхаймера, вакцинальная лихорадка, злокачественный нейрорептический синдром, синдром инфузии пропофола и т. д.

В большинстве случаев лекарственная лихорадка является проявлением иммунологической гиперчувстви-

тельности, т. е. лекарственный препарат выступает в роли антигена. Термин «лекарственная лихорадка» следует применять именно к случаям с предполагаемым или доказанным механизмом иммунной гиперчувствительности. Преобладает взгляд на лекарственную лихорадку как на аллергическую реакцию иммунокомплексного типа. В некоторых случаях, вероятно, имеют место Т-клеточные реакции замедленного типа, описанные при лекарственной гиперчувствительности, с системными проявлениями [8].

Разные исследователи неодинаково относятся к включению в понятие «лекарственная лихорадка» клинических случаев, сопровождающихся сыпью и некоторыми другими симптомами. По мнению большинства из них, такие пациенты должны быть отнесены к другим диагностическим группам лекарственно-индуцированных патологий, например к синдрому лекарственной гиперчувствительности (DIHS/DRESS). Вероятно, существуют промежуточные формы мультисимптомных лекарственных реакций, при которых в клинической картине преобладает лихорадка, а другие проявления слабо выражены или присоединяются позже [6].

Эпидемиология

Изучение эпидемиологии лекарственной лихорадки затруднено отсутствием единых критериев и гиподиагностикой, отмечаемой всеми исследователями. Большая часть эпидемиологических данных касается госпитализированных пациентов. Наиболее ожидаемы случаи лекарственной лихорадки у пациентов в отделениях интенсивной терапии, получающих высокую лекарственную нагрузку и вместе с тем имеющих высокий риск бактериальной инфекции. Исследования различной давности показывали частоту лекарственной лихорадки от 0,7 до 13,1% (в среднем 2%) среди нозокомиальных лихорадок неясного генеза [9]. Недавний японский метаанализ, объединивший данные 15 исследований (2 733 пациентов-случаев), показал, что лекарственная лихорадка диагностировалась у 3,0% (1,8–5,7%) пациентов, госпитализированных для уточнения причины лихорадки [3]. Серия исследований, основанных на данных национальных систем фармаконадзора, показала частоту в структуре побочных действий лекарств от 2 до 10% [10–12].

Клиническая картина

При лекарственной лихорадке с предполагаемым иммунным механизмом отсутствуют указания на какие-либо особенности ее уровня и суточной динамики. Описаны случаи как гектической, так и постоянной интермиттирующей или ремитирующей лихорадки. Как и при инфекционной лихорадке, в 36–51% случаев возможно наличие озноба. В некоторых исследованиях описывается постепенное повышение температуры [13]. В большинстве публикаций сообщается об отсутствии существенного ухудшения самочувствия, что является важным отличием от бактериальных лихорадок. Характерным симптомом лекарственной лихорадки является пульсово-температурная

диссоциация или относительная брадикардия – несоответствие частоты сердцебиения лихорадке.

Наиболее частым симптомом, сопровождающим лекарственную лихорадку, является сыпь, частота различных ее вариантов при этом составляет от 15 до 31% [13–15]. Чаще всего описывается пятнисто-папулезная сливная (кореподобная), реже – уртикарная сыпь. По мнению многих исследователей, наличие сыпи исключает диагноз лекарственной лихорадки, переводя его в ранг системной лекарственной реакции (DRESS, иммунокомплексные васкулиты, синдром Стивена – Джонсона и т. п.). Другим частым проявлением лекарственной лихорадки является эозинофилия, которая обычно выражена умеренно и снижается через 72 ч после отмены причинного препарата [16]. Также могут отмечаться лейкопения или лейкоцитоз, тромбоцитопения, ускорение СОЭ, повышение активности трансаминаз и лактат-дегидрогеназы [13]. Повышение С-реактивного белка и прокальцитонина нехарактерно.

СПЕКТР ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ЛИХОРАДКУ

Многочисленные эпидемиологические исследования показывают чрезвычайно широкий спектр лекарственных средств, способных вызывать лекарственную лихорадку [4, 17–20]. Безусловными лидерами по частоте упоминаний в литературе в качестве причины лекарственной лихорадки являются антибиотики, прежде всего бета-лактамы [16, 21]. Имеются описания клинических случаев лекарственной лихорадки на фоне применения пиперациллина, цефотаксима, цефоперазона, амикацина, оксациллина, цефтриаксона, рифампицина, ванкомицина, ципрофлоксацина, ко-тримоксазола, доксициклина, пиперациллина/тазобактама, эртапенема, имипенема/циластатина, тейкоплакина и тигециклина [6, 22–26].

Лихорадка является характерным побочным эффектом амфотерицина В, при этом реакция развивается обычно на фоне инфузии, реже – в пределах нескольких часов после ее окончания. Предполагается, что причиной лихорадки в данном случае является высвобождение эндогенных пирогенов (ИЛ1, ФНО-α) из гранулоцитов [27–29]. В исследовании, обобщившем данные 7 025 инфузий, была показана частота лихорадочных реакций при использовании обычного и липосомального амфотерицина в 16 и 7,4% соответственно [30]. В более позднем педиатрическом исследовании достоверных различий выявлено не было (18%) [31].

Лекарственная лихорадка иммунного генеза описана у пациентов, получающих инфузии ванкомицина. Реакция развивалась через 7–14 дней от начала терапии, в некоторых случаях сочеталась с нейтропенией и экзантемой [32, 33]. В китайском исследовании, включавшем истории 1 499 пациентов, описано развитие лихорадки к 11-му дню у 1,8% пациентов, получавших фуразолидон в составе эрадикационной терапии хеликобактерного гастрита. Возможность развития лихорадки упоминается в инструкциях к фуразидину и фуразолидону [34]. Среди противотуберкулезных препаратов наиболее часто упоминается рифампицин, реже – парааминосалициловая кислота, изониазид и пиразинамид [35, 36].

Развитие или рецидив лихорадки у пациента, длительно получающего антибактериальную терапию, обычно расценивается как ее неэффективность и приводит к эскалации терапии. Необоснованное продолжение и усиление антибактериальной терапии, многократное назначение антипиретиков, существенное увеличение диагностических действий приводит к увеличению стоимости ведения пациента и повышает ятрогенные риски. Сохранение лихорадки, несмотря на проводимую адекватную антибактериальную терапию, является весомым поводом подозревать ее лекарственный генез [37].

При дифференциальной диагностике лекарственной лихорадки и бактериальной инфекции значение имеет определение сывороточных биомаркеров. Наибольший клинический опыт накоплен в отношении прокальцитонина. Следует учитывать, что его уровень, так же как и С-реактивного белка, может повышаться при тяжелой травме, ожоговой болезни, а также после обширного оперативного вмешательства.

Наибольшее количество случаев лекарственной лихорадки при приеме антиконвульсантов описано при использовании карбамазепина и фенитоина, а также ламотриджина. При этом у большинства пациентов лихорадка начинается в промежутке от 2 до 6 нед. после начала приема препарата [38, 39]. Пациенты, получающие противоопухолевую химиотерапию, имеют высокий риск развития фебрильной нейтропении и оппортунистических инфекций, что может создать трудности определения причины лихорадки. Развитие лекарственной лихорадки показано у 2,8–8,7% пациентов, получавших карбоплатину, блеомицин, аспарагиназу и прокарбазин [40, 41].

Возможны лихорадочные реакции на прием ингибиторов протонной помпы, что отражено в инструкциях и данных регуляторов о побочных действиях [42, 43]. Случаи лекарственной лихорадки описаны при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (целекоксиба, ибупрофена, аспирина) [44], опиоидов [45–47], некоторых противовирусных препаратов [48, 49], при лечении блокаторами кальциевых каналов, левамизолом, аминосалицилатами при воспалительных заболеваниях кишечника [50, 51], фуросемидом [52], генно-инженерными биологическими препаратами, гепарином и низкомолекулярными гепаринами [53–56]. Гриппоподобный синдром с фебрильной лихорадкой, ознобом, артро- и миалгиями является распространенным побочным эффектом терапии интерферонами, например при использовании IFN-β при рассеянном склерозе, IFN-α при лечении вирусного гепатита С. Лихорадка связана с повышением уровня цитокинов, таких как интерлейкин-1 и -6 и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α). Симптомы наиболее выражены в начале терапии и могут быть уменьшены при назначении антипиретиков и антигистаминных препаратов [57].

Отдельное место среди лихорадок, связанных с использованием лекарственных средств, занимают поствакцинальные лихорадки. На возможность повышения температуры тела указано в инструкциях большинства вакцинных препаратов [58]. При использовании инактивированных вакцин повышение температуры тела наблюдается чаще в пределах 48 ч, при использовании живых

вакцин – с 5-го по 15-й день. Продолжительность температурной реакции составляет до 48 ч. По данным ВОЗ, частота лихорадочных реакций при использовании инaktivированной вакцины от гепатита В составляет до 6%, вакцины от гемофильной инфекции типа В – до 10%, кори – до 15%, пневмококковой конъюгированной – до 20%, клеточной коклюшной – до 50% [59].

СИНДРОМЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Синдром лекарственной гиперчувствительности (Drug Induced HyperSensitivity, DHS) или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) характеризуется полиморфной клинической картиной, включающей лихорадку. В механизме развития DHS/DRESS большое значение придается реактивации вирусов группы герпеса, прежде всего вирусу 6-го типа. Симптоматика появляется через 2–6 нед. от начала приема препарата и включает, помимо лихорадки, кореподобную сыпь, лимфаденопатию, лейкоцитоз с эозинофилией, гепатит и др. Симптомы могут сохраняться длительно после отмены препарата, иметь рецидивирующее течение, возможен неблагоприятный прогноз [60–66].

Сывороточная болезнь обычно рассматривается как иммунокомплексный (лейкоцитокластический) васкулит, связанный с введением белковых препаратов, клинически проявляющийся уртикарной или кореподобной сыпью, лихорадкой, мио- и артралгиями, лимфаденопатией, лейкоцитозом, повышением СОЭ и С-реактивного белка, в части случаев другими органами поражениями, чаще – нефритом. Выделяют реакцию, похожую на сывороточную болезнь (Serum Sickness Like Reaction, SSLR), которая чаще всего вызывается бета-лактамами антибиотиками, развивается на 5–21-й день лечения и отличается отсутствием циркулирующих иммунных комплексов или гипоклемментемии [67, 68].

Реакция гиперчувствительности к лекарствам может проявляться волчанкоподобным синдромом с транзиторным появлением антинуклеарных и антигистоновых (H2A-H2B) аутоантител. Системная форма лекарственной волчанки манифестирует лихорадкой (чаще субфебрильной или невысокой фебрильной) с последующим присоединением артралгий, миалгий, сыпи и серозитов [69, 70]. Случаи лекарственной волчанки описаны в связи с приемом антиконвульсантов, биологических генно-инженерных препаратов (этанерцепт, инфликсимаб), изониазида, интерферона-альфа, пенициллина и сульфасалазина [71].

Реакция Яриша – Геркхаймера – лихорадка, являющаяся следствием высвобождения пирогенных эндотоксинов при лизисе бактерий в начале терапии бактерицидными антибиотиками. Реакция манифестирует остро через 6–8 ч от начала антибактериальной терапии, ограничиваясь несколькими часами, реже – сутками, может сопровождаться ознобом, миалгией, гипотензией, тахикардией и тахипноэ. Помимо спирохетозов, реакция описана при генерализованных грамотрицательных заболеваниях, менингококковом менингите и пневмококковой пневмонии [72].

ТРАНСФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ И ПИРОГЕННАЯ КОНТАМИНАЦИЯ

Трансфузионные реакции имеют различные механизмы и могут развиваться не только во время трансфузии, но и в течение нескольких часов по ее окончании. Наиболее частыми являются фебрильные негемолитические реакции, связанные с антилейкоцитарными антителами, что более характерно для повторных трансфузий. Такая реакция развивается через 20–30 мин после гемотрансфузии и включает в себя внезапное повышение температуры тела, озноб, головную боль, боль в пояснице, в ряде случаев – брадикардию. Пирогенные реакции при введении тромбоконцентрата, связанные с высвобождением цитокинов, могут сопровождаться зудом кожи. Однако наибольшую опасность представляют острые гемолитические реакции, связанные с групповой несовместимостью¹ [73].

Причиной лихорадки может быть контаминация лекарственных препаратов или средств введения бактериальными эндотоксинами. В большинстве случаев источником подобных пирогенных реакций являются липосахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Значительно реже в качестве пирогенов выступают нуклеинат натрия и продукты распада пластмасс [74]. Пирогенные инфузионные реакции, сопровождающиеся ознобом, гиперемией кожи, профузным потом и снижением артериального давления, развиваются через 45–90 мин и купируются постепенно в течение нескольких часов [75].

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ГИПЕРТЕРМИИ

К лекарственной гипертермии относятся случаи, обусловленные нарушением работы центра терморегуляции, а также некоторыми периферическими нарушениями, не связанными с действием воспалительных цитокинов. Как правило, такая гипертермия не реагирует на жаропонижающие препараты и может вызвать тяжелые осложнения, такие как рабдомиолиз, энцефалопатию, полиорганную недостаточность и ДВС-синдром [76–79].

Злокачественный нейролептический синдром – редкое опасное осложнение, развивающееся на фоне приема нейролептиков – антагонистов дофамина (галоперидола, хлорпромазина и флуфеназина), а также атипичных нейролептиков антагонистов серотонина и дофамина, а также метоклопрамида. Патогенез связан с блокадой D2-рецепторов в стриатуме и гипоталамусе. Характерен неправильный тип фебрильной лихорадки, прогрессирующая мышечная ригидность, предшествующая гипертермии, экстрапирамидная симптоматика и психические расстройства. Выявляется лейкоцитоз и высокий уровень КФК [80–82].

Злокачественная гипертермия – редкое (1 случай на 10 000–15 000 педиатрических анестезирующих процедур), потенциально летальное осложнение, развивающееся у генетически предрасположенных лиц после введения галогенизированных средств для ингаляционного наркоза (фторотана и севофлурана) и деполяризующих

¹ FDA: Fatalities reported to FDA following blood collection and transfusion: Annual Summary for Fiscal Year 2018. Silver Spring, MD, US Food and Drug Administration, 2018. Available at: <https://www.readkong.com/page/fatalities-reported-to-fda-following-blood-collection-and-1070867>.

миорелаксантов (сукцинилхолина). Предрасположенность наследуется аутосомно-доминантно и вызвана мутациями в гене RYR1, кодирующем белок рианодин 1-го типа – кальциевый канал саркоплазматического ретикулула. В клинической картине присутствует мышечная ригидность, тризм, озноб, тахикардия, тахипноз, нарушение ритма сердца. Лабораторно определяются ацидоз, гиперкалиемия [83, 84]. Описаны случаи развития тяжелой гипертермии после использования различных препаратов, в частности у пациентов с диабетическим кетоацидозом, не соответствующие диагностическим критериям злокачественной гипертермии: «синдром, подобный злокачественной гипертермии» или «незлокачественная гипертермия» [85].

Серотониновый синдром в тяжелых случаях может сопровождаться гипертермией, повышенной нервно-мышечной возбудимостью, тахикардией, ортостатической гипотензией, мидриазом и спутанностью сознания. Причиной данного синдрома могут быть антидепрессанты всех типов, а также трамадол, фентанил, пентазоцин, сибутрамин, метилфенидат, вальпроат, линезолид, рисперидон, ондансетрон, метоклопрамид, суматриптан [86, 87].

Антихолинергический синдром – редкое, жизнеугрожающее состояние, связанное с передозировкой атропина или атропиноподобных веществ, проявляющееся нервно-психическими симптомами и в 25% случаев гипертермией, гиперемией кожи, сухостью слизистых, расширением зрачков, тахикардией и парезом кишечника. Помимо атропина и скополамина, причиной синдрома может быть дифенгидрамин, дроперидол, мидазолам, диазепам, кетамин, фентанил, морфин, оксibuтинин, амитриптилин и некоторые антидепрессанты [88].

Гипертермия является одним из проявлений синдрома инфузии пропофола – редкого, потенциально летального

осложнения анестезии, связанного с нарушением бета-окисления жирных кислот. Риск повышается при комедикации катехоламинами и глюкокортикостероидами. Также характерны гиперлипидемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, рабдомиолиз, увеличение печени, почечная и сердечная недостаточность [89]. Гипертермия может быть связана с дексмететомидином – высокоселективным агонистом α_2 -адренорецепторов, широко используемым в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и активно обсуждаемым в педиатрической практике. Частота реакции достигает 15%, а время манифестации – 4–6 ч после начала введения, в т. ч. после перевода пациента из операционной в отделение [90, 91].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лекарственные лихорадки и гипертермии могут быть вызваны применением большинства групп фармакологических средств, но остаются малознакомыми для широкого круга врачей, что приводит к их редкой диагностике. Недостаточная изученность патогенеза не позволяет разработать эффективные методы распознавания, что делает лекарственную лихорадку, как и прежде, диагнозом исключения. Наибольшая вероятность развития лекарственной лихорадки ожидаема у пациентов, длительно получающих антибактериальную терапию, прежде всего у пациентов ОРИТ. Гиподиагностика данного осложнения приводит к необоснованному продолжению и усилению антибактериальной терапии, повышению риска ятрогенных осложнений и экономических затрат.

Поступила / Received 10.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.01.2025
Принята в печать / Accepted 12.02.2025



Список литературы / References

1. Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm.* 1993;NS33(10):39–42. [https://doi.org/10.1016/S0160-3450\(15\)30635-8](https://doi.org/10.1016/S0160-3450(15)30635-8).
2. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):57–69. <https://doi.org/10.1592/phco.30.1.57>.
3. Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. *Ann Clin Epidemiol.* 2023;5(4):95–106. <https://doi.org/10.37737/ace.23013>.
4. Eidenbenz D, Hirscher T, Schürmann G, Genné D. Drug fever among Swiss' most sold drugs in primary care. *Rev Med Suisse.* 2019;15(660):1516–1520. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496177>.
5. Постников СС, Костылева МН, Грацианская АН. Лекарственная лихорадка. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского.* 2011;(6):125–127. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=318§ion=3247>.
6. Postnikov SS, Kostyleva MN, Gratsianskaya AN. Drug fever. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2011;(6):125–127. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=318§ion=3247>.
7. Vodovar D, LeBeller C, Mégarbane B, Lillo-LeLouet A, Hanslik T. Drug Fever: a descriptive cohort study from the French national pharmacovigilance database. *Drug Saf.* 2012;35(9):759–767. <https://doi.org/10.2165/11630640-000000000-00000>.
8. Mori F, Fili L, Barni S, Sarti L, Pucci N, Parronchi P. Drug fever after a single dose of amoxicillin-clavulanic acid. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):533–534.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.11.030>.
9. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.E5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.
10. Haidar G, Singh N. Fever of Unknown Origin. *N Engl J Med.* 2022;386(5):463–477. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2111003>.
11. Ogar CK, Abiola A, Yah D, Ibrahim A, Oreagba IA, Amadi EC et al. A Retrospective Review of Serious Adverse Drug Reaction Reports in the Nigerian Vigiflow Database from September 2004 to December 2016. *Pharmaceut Med.* 2019;33(2):145–157. <https://doi.org/10.1007/s40290-019-00267-2>.
12. Uwai Y, Nabekura T. Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Pharmazie.* 2022;77:255–261. <https://doi.org/10.1691/ph.2022.2386>.
13. Bigi C, Tuccori M, Bocci G. Healthcare professionals and pharmacovigilance of pediatric adverse drug reactions: a 5-year analysis of Adverse Events Reporting System Database of the Food and Drug Administration. *Minerva Pediatr.* 2022;74(3):272–280. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.17.04733-8>.
14. Labbus K, Junkmann JK, Perka C, Trampuz A, Renz N. Antibiotic-induced fever in orthopaedic patients—a diagnostic challenge. *Int Orthop.* 2018;42(8):1775–1781. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3909-8>.
15. Peng W-X, Lin Y, Shi X-J. Retrospective analysis about 20 cases of drug fever induced by antibiotics. *Clin Med J.* 2017;15:16–18. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5740>.
16. Yaita K, Sakai Y, Masunaga K, Watanabe H. A Retrospective Analysis of Drug Fever Diagnosed during Infectious Disease Consultation. *Intern Med.* 2016;55:605–608. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.55.5740>.
17. Hu Y, Han J, Gao L, Liu S, Wang H. Drug fever induced by antibiotics of β -lactams in a patient after posterior cervical spine surgery A case report and literature review. *Front Surg.* 2023;9:1065106. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1065106>.
18. Эль-Радхи Сахиб А (ред.). *Лихорадка у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. 400 с.
19. Buck ML. Drug Fever: Recent Cases from the Medical Literature. *Pediatric Pharmacotherapy.* 2018;24(1). Available at: https://med.virginia.edu/pediatrics/wp-content/uploads/sites/237/2018/01/Jan18_Drug-Fever_PedPharmac.pdf.
20. Jennings ELM, Murphy KD, Gallagher P, O'Mahony D. In-hospital adverse drug reactions in older adults: prevalence, presentation and associated drugs—a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2020;49(6):948–958. <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa188>.
21. Postnikov S, Teplova N, Ermilin A, Kostyleva M, Gratzianskaya A, Eremina Yu, Chervyakova G. Fever as an Adverse Drug Reaction of Different Therapeutic Groups. *Amer J Pediatr.* 2020;6(4):495–503. <https://doi.org/10.11648/j.aip.20200604.8>.

21. Gans MD, Tejera DS, Jerschow E. Evaluating drug fever to beta-lactam antibiotics. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(4):401–403. <https://doi.org/10.1016/j.ana.2020.01.026>.
22. Yuan HL, Lu NW, Xie H, Zheng YY, Wang QH. Doxycycline-induced drug fever: a case report. *Infect Dis.* 2016;48:844–846. <https://doi.org/10.1080/23744235.2016.1195915>.
23. Shen L. Fever and reversible laboratory abnormalities associated with prolonged use of piperacillin/tazobactam: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2024;12:2050313X241285675. <https://doi.org/10.1177/2050313X241285675>.
24. Yusef D, Gonzalez BE, Foster CB, Goldfarb J, Saracusa C, Worley S, Sabella C. Piperacillin-Tazobactam-induced Adverse Drug Events in Pediatric Patients on Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(1):50–52. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001351>.
25. Yang J, Wang Q, Wang S, Zhang Y, Wang Z. Unusual Drug Fever Caused by Imipenem / Cilastatin and a Review of Literature. *Heart Surg Forum.* 2019;22(2):E119–E123. <https://doi.org/10.1532/hcf.2141>.
26. Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa MZ, Remy V, Lesens O et al. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:22. <https://doi.org/10.1186/1752-1947-1-22>.
27. Scardina T, Fawcett AJ, Patel SJ. Amphotericin-Associated Infusion-Related Reactions: A Narrative Review of Pre-Medications. *Clin Ther.* 2021;43(10):1689–1704. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.09.011>.
28. Cavassin FB, Baú-Carneiro JL, Vilas-Boas RR, Queiroz-Telles F. Sixty years of Amphotericin B: An Overview of the Main Antifungal Agent Used to Treat Invasive Fungal Infections. *Infect Dis Ther.* 2021;10(1):115–147. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00382-7>.
29. Grazziotin LR, Moreira LB, Ferreira MAP. Comparative effectiveness and safety between amphotericin B lipid-formulations: a systematic review. *Int J Technol Assess Health Care.* 2018;34(3):343–351. <https://doi.org/10.1017/S026646231800034X>.
30. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol.* 2009;26(4):223–227. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2009.06.005>.
31. Andrew EC, Curtis N, Coghlan B, Cranswick N, Gwee A. Adverse effects of amphotericin B in children; a retrospective comparison of conventional and liposomal formulations. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(5):1006–1012. <https://doi.org/10.1111/bcp.13521>.
32. Alharbi HH, Al-Quraiees GI, Al-Hebshi A. Vancomycin-Induced Fever and Neutropenia in an Immunocompetent Patient With Complicated Community-Acquired Pneumonia. *Cureus.* 2022;14(7):e26630. <https://doi.org/10.7759/cureus.26630>.
33. Овчинникова ЕА, Овчинникова ЛК. Спектр безопасности ванкомицина. *Качественная клиническая практика.* 2004;(2):36–48. Режим доступа: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/311>.
34. Овчинникова ЕА, Овчинникова ЛК. Safety spectrum of vancomycin. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika.* 2004;(2):36–48. (In Russ.) Available at: <https://www.clinvest.ru/jour/article/view/311>.
35. Zhang J, Rong C, Yan C, Chen J, Yang W, Yu L, Dai H. Risk factors of furazolidone-associated fever. *PLoS ONE.* 2022;17(4):e0266763. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266763>.
36. Shin H-J, Chang J-S, Kim M-S, Koh B-G, Park H-Y, Kim T-O et al. Hypersensitivity reactions to multiple anti-tuberculosis drugs. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0246291. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246291>.
37. Yilmaz M, Yasar C, Aydin S, Derin O, Ceylan B, Mert A. Rifampicin-Induced Fever in a Patient with Brucellosis: A Case Report. *Drug Saf Case Rep.* 2018;5(1):9. <https://doi.org/10.1007/s40800-018-0074-5>.
38. Maddock K, Connor K. Drug Fever: A Patient Case Scenario and Review of the Evidence. *AACN Adv Crit Care.* 2020;31(3):233–238. <https://doi.org/10.4037/aacnacc2020311>.
39. Ghannam M, Mansour S, Nabulsi A, Abdoh Q. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome after phenytoin administration in an adolescent patient: a case report and review of literature. *Clin Mol Allergy.* 2017;15:14. <https://doi.org/10.1186/s12948-017-0069-0>.
40. Manship D, Swinger M, Crow A, Alexopoulos J. *Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome (AHS).* Poster session presented at Oklahoma State University Center for Health Sciences Research Day 2020, Tulsa, Oklahoma, United States. Available at: <https://hdl.handle.net/20.500.14446/324223>.
41. Zhang X, Zhao M, Zheng C. Drug fever induced by carboplatin-based regimens: Higher incidence in a women's hospital. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(5):882–887. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2021.07.018>.
42. Kidon MI, Haj Yahia S, Abebe-Campino G, Agmon-Levin N and Yelon M. Drug fever – an immune-mediated delayed type hypersensitivity reaction to Vinca alkaloids in pediatric oncology patients, possibly mediated by cysteinyl leukotrienes. *Front Allergy.* 2024;5:1361403. <https://doi.org/10.3389/falgy.2024.1361403>.
43. Eidenbenz D, Hirschel T, Schürmann G, Genné D. Fièvre médicamenteuse en médecine de premier recours liée aux médicaments les plus vendus en Suisse [Drug fever among Swiss' most sold drugs in primary care]. *Rev Med Suisse.* 2019;15(660):1516–1520. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496177>.
44. Melo N, Policarpo S, Dias M, Almeida J. Pantoprazole: An Unusual Suspect in a Patient with Fever. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2021;8(5):002571. https://doi.org/10.12890/2021_002571.
45. Xiao J, Jia SJ, Wu CF. Celecoxib-induced drug fever: a rare case report and literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47(3):402–406. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13490>.
46. Bhagat M, Suman S, Besra KC, Kumar T, Priye S, Bhattacharya PK, Lakra L. Morphine-Induced Fever: A Case Series. *Cureus.* 2022;14(4):e24402. <https://doi.org/10.7759/cureus.24402>.
47. Graczyk M, Krajnik M, Woroń J, Wordliczek J, Malec-Milewska M. Use of opioids as one of the causes of fever in patients with advanced cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2017;30(1):98–104. <https://doi.org/10.1177/0394632016686088>.
48. Zhu L, Zhang Z, Ju H, Wang C, Jiang W. Morphine-induced fever: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):449. <https://doi.org/10.1186/s13256-024-04770-2>.
49. Murai Y, Kawasuji H, Takegoshi Y, Kaneda M, Kimoto K, Ueno A et al. A case of COVID-19 diagnosed with favipiravir-induced drug fever based on a positive drug-induced lymphocyte stimulation test. *Int J Infect Dis.* 2021;106:33–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.03.048>.
50. Tawara J, Uehara T, Sakao S, Igari H, Taniguchi T, Kasai H et al. Drug Fever Due to Favipiravir Administration for the Treatment of a COVID-19 Patient. *Intern Med.* 2021;60(7):1115–1117. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.5813-20>.
51. Chen DH, Zhou HR, Zhang YG, Shen GY, Xu C, Guan CL. Drug hypersensitivity syndrome induced by sulfasalazine: A case report. *Medicine.* 2022;101(33):e30060. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030060>.
52. Winward J, Lyckholm L, Brown SM, Mokadem M. Case of relapsing sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome upon re-exposure. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):e235803. <https://doi.org/10.1136/bmj.2021.235803rep>.
53. James J, Sammour YM, Virata AR, Nordin TA, Domic I. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Secondary to Furosemide: Case Report and Review of Literature. *Am J Case Rep.* 2018;19:163–170. <https://doi.org/10.12659/ajcr.907464>.
54. Чашкова ЕЮ, Пак ЕВ, Шедоева ЛР, Герасименко АН. Затяжная лихорадка после индукционной терапии инфликсимабом у пациента с язвенным колитом (клинический случай). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):45–50. <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.5>.
55. Chashkova EYu, Pak EV, Shedoeva LR, Gerasimenko AN. Prolonged fever after induction therapy with infliximab in a patient with ulcerative colitis (clinical case). *Acta Biomedica Scientifica.* 2022;7(6):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.6.5>.
56. Laun J, Laun K, Farooqi A, Smith DJ. Heparin-Induced Fever: A Case Report and Literature Review. *J Burn Care Res.* 2019;40(5):723–724. <https://doi.org/10.1093/bjcr/irz064>.
57. Gosnell H, Stein A, Vanegas Acosta DE. Postoperative fever secondary to enoxaparin usage with pork allergy. *BMJ Case Rep.* 2022;15(1):e246904. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-246904>.
58. Ng QX, Seng C, Ho CYX, Yeo WS. Enoxaparin: A cause of postoperative fever? *Med Hypotheses.* 2018;121:47–48. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.09.027>.
59. Ghaferi A, Shojaei M, Chouhdari A. Evaluation of Association between Flu-Like Syndrome Induced by Beta Interferon Drug and Required Drug Response in Patients with Multiple Sclerosis. *Novelty in Biomedicine.* 2019;7(4):237–245. <https://doi.org/10.22037/nbm.v7i3.23085>.
60. Заплатников АЛ, Гирина АА, Леписева ИВ, Свиницкая ВИ, Лешик МВ, Фурсова АВ. Поствакцинальная гипертермия у детей: современный взгляд на старую проблему. *PMЖ. Мамы и дочки.* 2023;6(2):192–198. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198>.
61. Zaplatnikov AL, Girina AA, Lepiseva IV, Svintitskaya VI, Leshik MV, Fursova AV. Post-vaccination hyperthermia in children: a current view of the old problem. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):192–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198>.
62. Mort M, Baleta A, Destefano F, Nsubuga J, Vellozzi C, Mehta U et al. *Vaccine safety basics. Learning manual.* Switzerland: WHO Press, World Health Organization; 2013. Available at: <https://vaccine-safety-training.org/vaccine-reactions>.
63. Wei BM, Fox LP, Kaffenberger BH, Korman AM, Micheletti RG, Mostaghimi A et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part 1. Epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):885–908. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.072>.
64. Stirtan H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)-Readdressing the DRESS. *Biomedicine.* 2022;10(5):999. <https://doi.org/10.3390/biomedicine10050999>.
65. Bhatt KP, Alsoud F, Prashad A, Ortega-Tola J, Singh VR, Patel P, Michel G. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an unusual manifestation of multi-visceral abnormalities and long-term outcome. *Discoveries.* 2023;11(1):e170. <https://doi.org/10.15190/d.2023.9>.
66. Chen CB, Hung WK, Wang CW, Lee CC, Hung SI, Chung WH. Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front Med.* 2023;10:1187937. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1187937>.
67. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(5):1155–1167.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.
68. Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. *Ann Clin Epidemiol.* 2023;5(4):95–106. <https://doi.org/10.37737/ace.23013>.

66. Шамгунова БА, Демидов АА, Заклякова ЛВ, Горбунова ОЕ, Касымова ЕБ, Завьялова ИН. Лекарственно-индуцированная реакция гиперчувствительности (DRESS-синдром), ассоциированная с реактивацией герпесвирусной инфекции (клиническое наблюдение). *Современные проблемы науки и образования*. 2020;(4). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30054>. Shamgunova BA, Demidov AA, Zaklyakova LV, Gorbunova O., Kasymova EB, Zavyalova IN. Drug-induced hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) associated with reactivation of herpesvirus infection (clinical observation). *Modern Problems of Science and Education*. 2020;(4). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30054>.
67. Del Pozzo-Magaña BR, Abuzgaia A, Murray B, Rieder MJ, Lazo-Langner A. Paediatric serum sickness-like reaction: A 10-year retrospective cohort study. *Paediatr Child Health*. 2021;26(7):428–435. <https://doi.org/10.1093/pch/pxab003>.
68. Bakshi D, Tang X, Wasserman S. A case of pediatric serum sickness like reaction (SSLR) after a 2-month re-exposure to amoxicillin. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2024;20(1):29. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00887-7>.
69. Подчерняева НС, Байрамкулов АМ, Голованова НЮ, Осминина МК, Шпитонкова ОВ. Лекарственно-индуцированная красная волчанка. *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(5):145–155. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-145-155>. Podchernyayeva NS, Bayramkulov AM, Golovanova NYu, Osminina MK, Shpitonkova OV. Drug-induced lupus erythematosus. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(5):145–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2023-102-5-145-155>.
70. Kaya Akca U, Sener S, Batu ED, Balik Z, Basaran O, Bilginer Y, Ozen S. Drug-induced lupus erythematosus in childhood: Case-based review. *Lupus*. 2024;33(7):737–748. <https://doi.org/10.1177/09612033241245078>.
71. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011;34(5):357–374. <https://doi.org/10.2165/11588500-000000000-00000>.
72. Таточенко ВК, Бакрадзе МД, Агаронян АГ. Реакция Яриша – Герксгеймера у ребенка с внебольничной пневмонией: клинический случай. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):255–259. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1906>. Tatchenko VK, Bakradze MD, Agaronyan AG. Jarisch-Herxheimer reaction in a child with community-acquired pneumonia: a clinical case. *Pediatric Pharmacology*. 2018;15(3):255–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1906>.
73. Жибурт ЕБ, Шестаков ЕА, Кузнецов СИ. Гемолитические трансфузионные реакции. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):105–111. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.17.22.020>. Zhiburt EB, Shestakov EA, Kuznetsov SI. Hemolytic transfusion reactions. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov*. 2019;14(4):105–111. (In Russ.) <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.17.22.020>.
74. Tidswell EC. A Nontrivial Analysis of Patient Safety Risk from Parenteral Drug- and Medical Device-Borne Endotoxin. *Drugs R D*. 2023;1(1):65–76. <https://doi.org/10.1007/s40268-023-00412-y>.
75. Коренев СА, Рыков СВ. Судебно-медицинская оценка пирогенных реакций. *Проблемы экспертизы в медицине*. 2003;3(4):15–17. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/sudebno-meditsinskaya-otsenka-pirogennyh-reaktsiy>. Korenev SA, Rykov SV. Forensic medical assessment of pyrogenic reactions. *Problemy Ekspertizy v Meditsine*. 2003;3(4):15–17. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sudebno-meditsinskaya-otsenka-pirogennyh-reaktsiy>.
76. Jamshidi N, Dawson A. The hot patient: acute drug-induced hyperthermia. *Aust Prescr*. 2019;42(1):24–28. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2019.006>.
77. Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(1):9–16. <https://doi.org/10.1007/s00228-019-02763-5>.
78. Hölle T, Purucker JC, Morath B, Weigand MA, Schmitt FCF. Central anticholinergic, neuroleptic malignant and serotonin syndromes: Important differential diagnoses in postoperative impairment of consciousness. *Anaesthesiologie*. 2023;72(3):157–165. <https://doi.org/10.1007/s00101-023-01256-6>.
79. Horseman M, Panahi L, Udeani G, Tenpas AS, Verduzco R Jr, Patel PH et al. Drug-Induced Hyperthermia Review. *Cureus*. 2022;14(7):e27278. <https://doi.org/10.7759/cureus.27278>.
80. León-Amenero D, Huaracaya-Victoria J. Neuroleptic malignant syndrome in children and adolescents: Systematic review of case reports. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2021;50(4):290–300. <https://doi.org/10.1016/j.rcpeng.2019.10.006>.
81. Tariq M, Wentzel DN, Beggs JB. Hold off That Olanzapine! The Development of Neuroleptic Malignant Syndrome in a Dehydrated Pediatric Patient. *Kans J Med*. 2023;16:328–329. <https://doi.org/10.17161/kjm.vol16.21303>.
82. Tekin FC, Sezer C. Persistent highfever after metchloropramide treatment; neuroleptic malignant syndrome. *J Emerg Med*. 2022;13(4):101–103. <https://doi.org/10.33706/jemcr.1068447>.
83. Hopkins PM, Girard T, Dalay S, Jenkins B, Thacker A, Patteril M, McGrady E. Malignant hyperthermia 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021;76(5):655–664. <https://doi.org/10.1111/anae.15317>.
84. Klineová M, Štěpánková D, Schröderová I, Klabusayová E, Štourač P. Malignant Hyperthermia in PICU-From Diagnosis to Treatment in the Light of Up-to-Date Knowledge. *Children*. 2022;9(11):1692. <https://doi.org/10.3390/children9111692>.
85. Accamma K, Shamarao S, Ram A, Devananda NS, Krishna M, Bandagi LS et al. Severe Diabetic Ketoacidosis with Malignant Hyperthermia Like Syndrome and Rhabdomyolysis Treated with ECMO: Unusual Severity and a Rare Occurrence. *Indian J Crit Care Med*. 2023;27(11):859–860. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24569>.
86. Xuev S, Ickowicz A. Serotonin Syndrome in Children and Adolescents Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors – A Review of Literature. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2021;30(3):156–164. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34381508>.
87. Chiew AL, Buckley NA. The serotonin toxidrome: shortfalls of current diagnostic criteria for related syndromes. *Clin Toxicol*. 2022;60(2):143–158. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1993242>.
88. Марков ЮИ. Антихолинергический синдром (лекция). *Медицина неотложных состояний*. 2017;(1):17–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiholinergicheskiy-sindrom-lektsiya>. Markov Yul. Anticholinergic syndrome (lecture). *Emergency Medicine*. 2017;(1):17–20. (In Russian.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/antiholinergicheskiy-sindrom-lektsiya>.
89. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. *Crit Care*. 2015;19:398. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1112-5>.
90. Peterson J, Thomas W, Michaud C, Parker J. Incidence of Fever Associated With Dexmedetomidine in the Adult Intensive Care Unit. *J Pharm Pract*. 2022;35(5):716–721. <https://doi.org/10.1177/08971900211004828>.
91. Schurr JW, Ambrosi L, Lastra JL, McLaughlin KC, Hacobian G, Szumita PM. Fever Associated With Dexmedetomidine in Adult Acute Care Patients: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(7):848–856. <https://doi.org/10.1002/jcph.1826>.

Информация об авторах:

Гудков Роман Анатольевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; comancherho@mail.ru

Блохова Екатерина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; kirieshka@mail.ru

Дмитриев Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной педиатрии, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390036, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; aakavd@yandex.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zaplatnikov@mail.ru

Information about authors:

Roman A. Gudkov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; comancherho@mail.ru

Ekaterina E. Blokhova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; kirieshka@mail.ru

Andrey V. Dmitriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Children's Diseases with Hospital Paediatrics Course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia; aakavd@yandex.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Professor of Department of Paediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zaplatnikov@mail.ru

Клинический случай наследственной гемоглобинопатии у ребенка

Ю.Р. Зарипова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>, julzar@mail.ru

В.А. Холодная², <https://orcid.org/0009-0009-3140-0166>, Holodnaya-varya@mail.ru

Е.И. Фролкова², <https://orcid.org/0009-0000-5890-5994>, frol311@rambler.ru

А.В. Гриненко², <https://orcid.org/0009-0009-6008-596X>, alinagrinenko@mail.ru

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58

Резюме

Пульсоксиметрия используется в медицине с 1980-х гг. В настоящее время она широко распространена во всех областях медицины. Чаще всего низкие показатели пульсоксиметрии являются следствием нарушения способности органов дыхания оксигенировать притекающую к легким венозную кровь. Намного реже низкие показатели пульсоксиметрии могут быть связаны с гемоглобинопатиями, которые изменяют связывающие свойства и спектр поглощения гемоглобина. В статье описан клинический случай пациента 13 лет, у которого в ходе рутинного обследования по поводу течения острой респираторной вирусной инфекции в период пандемии SARS-CoV-2 была выявлена бессимптомная низкая сатурация кислорода при проведении пульсоксиметрии. Мальчику выполнено обширное исследование для поиска кардиологических или пульмонологических причин десатурации. В ходе обследования было обнаружено несоответствие между показателями пульсоксиметрии и парциальным давлением кислорода с сатурацией артериальной крови, что позволило предположить наличие у пациента гемоглобинопатии. Учитывая возможный наследственный характер гемоглобинопатии, была выполнена пульсоксиметрия у родителей пациента, в результате которой выявлена бессимптомная десатурация у матери. При проведении электрофореза гемоглобина был обнаружен аномальный структурный вариант. При последующем анализе ДНК выявлена замена 1 нуклеотида в экзоне 2 гена *HbA2*, которая привела к замене гистидина на аспартам. Этот генетический вариант ранее не был описан в базе данных полиморфизмов человека. Таким образом, подтвержден диагноз «Наследственная гемоглобинопатия». Осведомленность пациента и медицинского персонала о данном заболевании поможет в дальнейшем избежать диагностических ошибок в случае экстренной или плановой медицинской помощи.

Ключевые слова: гемоглобинопатия, пульсоксиметрия, сатурация, гипоксемия, анализ газов крови

Для цитирования: Зарипова ЮР, Холодная ВА, Фролкова ЕИ, Гриненко АВ. Клинический случай наследственной гемоглобинопатии у ребенка. *Медицинский совет*. 2025;19(1):222–226. <https://doi.org/10.21518/ms2025-001>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of hereditary hemoglobinopathy in a child

Yuliya R. Zaripova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>, julzar@mail.ru

Varvara A. Kholodnaya², <https://orcid.org/0009-0009-3140-0166>, Holodnaya-varya@mail.ru

Ekaterina I. Frolkova², <https://orcid.org/0009-0000-5890-5994>, frol311@rambler.ru

Alina V. Grinenko², <https://orcid.org/0009-0009-6008-596X>, alinagrinenko@mail.ru

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185910, Russia

² Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185000, Russia

Abstract

Pulse oximetry has been used in medicine since the 1980s. Currently, it is widespread in all areas of medicine. There are many cases when low pulse oximetry readings are the consequence of impaired ability of the respiratory organs to oxygenate venous blood flowing to the lungs. On the other hand, low pulse oximetry readings can be associated with hemoglobinopathies that alter the binding properties and absorption spectrum of hemoglobin. The article describes a clinical case of a 13-year-old patient. During a routine examination regarding the course of an acute respiratory viral infection during the SARS-CoV-2 pandemic, asymptomatic low oxygen saturation was detected when measured with a pulse oximeter. The boy underwent extensive testing to look for cardiac or pulmonary causes of desaturation. During the examination, a discrepancy was found between pulse oximetry readings and partial pressure of oxygen with arterial blood saturation, which suggested that the patient had hemoglobinopathy. Considering the possible hereditary nature of hemoglobinopathy, pulse oximetry was performed on the patient's parents. Mother had asymptomatic desaturation. Hemoglobin electrophoresis revealed an abnormal structural variant. Subsequent DNA analysis revealed a 1-nucleotide substitution in exon 2 of the *HbA2* gene, which led to the substitution of histidine for aspartame. This genetic variant has not previously been described in the Human Polymorphism Database. Thuswise, the diagnosis of hereditary hemoglobinopathy was confirmed.

Keywords: hemoglobinopathy, pulse oximetry, saturation, hypoxemia, blood gas analyses

ВВЕДЕНИЕ

Пульсоксиметрия используется в медицине с 1980-х гг. Десятилетие спустя ее использование стало стандартом медицинской помощи в операционных и отделениях реанимации при мониторинге жизненно важных показателей, а также в неонатологии для скрининга критических врожденных пороков сердца [1]. Пандемия SARS-CoV-2 в глобальном масштабе продемонстрировала необходимость широкого распространения пульсоксиметрии и обучения раннему выявлению гипоксемии в связи с феноменом низких показателей пульсоксиметрии без одышки, т. н. тихая гипоксия [1–4]. Таким образом, во время пандемии SARS-CoV-2 насыщение артериальной крови кислородом было наиболее важным параметром, используемым для скрининга, оценки прогноза и показаний к госпитализации [5]. В связи с этим пульсоксиметрия стала широко распространена и на амбулаторном этапе среди педиатров и терапевтов. Но доступность и использование пульсоксиметрии не гарантируют надлежащего понимания методов работы устройства и интерпретации показателей [1, 6].

Кровь человека состоит из плазмы и клеток: 99% клеток составляют эритроциты, а оставшийся 1% – лейкоциты и тромбоциты. В эритроцитах находится гемоглобин, который транспортирует кислород. Молекула гемоглобина содержит две цепочки α -глобина и две цепочки другого глобина (чаще β -, может быть γ - или δ -), каждая из них соединена с четырьмя молекулами гема, которые связываются с кислородом. Несвязанный с кислородом гемоглобин называется дезоксигемоглобин, а связанный – оксигемоглобин. Гемоглобин также способен связываться с другими молекулами, например с монооксидом углерода, образуя карбоксигемоглобин (COHb), который имеет более высокое сродство к гемоглобину, чем кислород. Еще одним вариантом состояния гемоглобина является метгемоглобин (MetHb), в котором содержится Fe^{3+} (в отличие от нормального гемоглобина, в котором Fe^{2+}), в результате чего он теряет способность связывать кислород. Наконец, существуют различные генетические варианты гемоглобина [3, 7].

Основу работы пульсоксиметра составляют два ключевых момента. Во-первых, способность дезоксигемоглобина интенсивно поглощать красный свет (длина волны 660 нм), а оксигемоглобина – инфракрасный свет (длина волны 940 нм). Во-вторых, пульсация артерий и артериол в соответствии с ударным объемом сердца. По соотношению красного и инфракрасного потоков, дошедших от источника излучения до фотодетектора через участок ткани, определяется степень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом – сатурация (SpO_2) [7, 8].

Кроме пульсоксиметра для определения оксигенации можно использовать СО-оксиметры [9]. Это инвазивный метод, для которого требуется забор артериальной крови. СО-оксиметры измеряют поглощение света в диапазоне от

нескольких десятков до сотни длин волн в отличие от пульсоксиметра, который определяет только две длины волн. Измерение большего количества волн позволяет СО-оксиметру «различать» не только окси- и дезоксигемоглобин, но и карбоксигемоглобин, метгемоглобин и другие его составляющие. Поэтому данный метод является более точным и позволяет определить истинную сатурацию артериальной крови, SaO_2 . В норме SpO_2 должна быть равна SaO_2 [8–10].

Для практической работы полезно знать, что показатели SpO_2 коррелируют с парциальным давлением кислорода в крови (PaO_2): снижение PaO_2 влечет за собой снижение SpO_2 . Указанная зависимость носит нелинейный характер, что объясняется S-образным видом кривой диссоциации оксигемоглобина (рис. 1). В случае отсутствия СО-оксиметра при анализе газов крови показатель сатурации определяется в виде расчетной величины исходя из pO_2 и нормального положения кривой диссоциации оксигемоглобина [10].

Погрешность измерений пульсоксиметрии обычно составляет 3–4% в зависимости от используемого устройства и калибровки. Кроме того, стандартные пульсоксиметры не могут определить наличие метгемоглобина, карбоксигемоглобина или мутаций гемоглобина, которые могут менять связывающие свойства и спектр поглощения, тем самым влияя на показатели оксигенации [3, 11]. В таких случаях лечащему врачу необходимо соотнести между собой клинические проявления, данные объективного статуса и пульсоксиметрии, т. е. полагаться только на данные пульсоксиметра для интерпретации не рекомендуется [5].

В настоящее время установлено, что в клинической практике в большинстве случаев низкие показатели пульсоксиметрии являются следствием нарушения способности органов дыхания оксигенировать притекающую к легким венозную кровь [12]. Кроме того, на точность измерений могут влиять ряд факторов: лак для ногтей, яркий внешний свет и движения, тремор, пигментация кожи,

● **Рисунок 1.** Кривая диссоциации оксигемоглобина
● **Figure 1.** The oxygen dissociation curve



внутривенные пигменты (метиленовый синий), значительное снижение перфузии периферических тканей (дистрибутивный шок: септический, анафилактический) [8]. Намного реже у людей могут быть ложно низкие показатели SpO_2 , вызванные различным спектром поглощения их аномального гемоглобина (гемоглинопатия). Для дифференциальной диагностики причины сниженной сатурации необходимо провести анализ газов артериальной крови на анализаторе, оснащенном CO-оксиметром. Если наряду со снижением сатурации есть и снижение PaO_2 , необходимо искать причину нарушения оксигенации (интерстициальный фиброз легких, внутри- и внелегочный шунт крови, порок сердца со сбросом крови справа налево). Если при проведении пульсоксиметрии показатели сатурации будут низкие, а при определении PaO_2 CO-оксиметром показатели будут в пределах нормы, необходимо исключать гемоглинопатию [8, 12–14].

Гемоглинопатии являются наиболее распространенными моногенными заболеваниями. На момент написания данной статьи, согласно базе данных HbVar «О вариантах гемоглобина человека и мутаций талассемии», в мире существует 1 870 мутаций гемоглобина [15]. Эта одна из старейших и широко используемых локусно-специфических баз данных, которая была запущена в 2001 г. многоцентровой академической организацией для предоставления своевременной информации о многочисленных мутациях генома, приводящих к вариантам гемоглобина. Среди всех гемоглинопатий наиболее распространены количественные гемоглинопатии – талассемии, среди качественных чаще всего встречается серповидноклеточная анемия. Спектр фенотипов гемоглинопатий может варьироваться от бессимптомного носительства до тяжелых гемолитических анемий [13, 16].

В 2010 г. вышел систематический обзор «Неожиданно низкие показатели пульсоксиметрии, связанные с мутациями гемоглобина» [12]. За 30 лет авторами было найдено 25 публикаций и 4 неопубликованных случая, представляющих 45 пациентов с низкой SpO_2 и подтвержденной мутацией гемоглобина. У 57 членов семей пациентов была подтверждена или подозревалась мутация гемоглобина. Согласно этому исследованию, патофизиология снижения насыщения кислородом при гемоглинопатиях может быть связана с двумя основными факторами – изменением спектра поглощения и низким сродством к кислороду аномального гемоглобина. В первом случае наблюдается несоответствие между SpO_2 и SaO_2 , что подтверждает ложный результат пульсоксиметрии. Во втором случае наблюдается снижение как SpO_2 , так и SaO_2 , при этом PaO_2 в пределах нормы. В таком случае доставка кислорода не нарушена, т. к. такой гемоглобин высвобождает больше кислорода в периферических тканях, чем нормальный вариант гемоглобина [12].

Гемоглинопатия является редкой причиной ложно низких показателей пульсоксиметрии и обычно принимается во внимание только после исключения MetHb, COHb и других факторов, нарушающих работу пульсоксиметров, а также респираторных и сердечно-сосудистых заболеваний [17].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент М., мальчик 13 лет. Анамнез жизни: от первой беременности, срочных родов, вес 3 450 г, длина 58 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. Рос и развивался по возрасту. Вакцинирован в соответствии с национальным календарем. Из перенесенных заболеваний – острые респираторные инфекции до двух раз в год, острый бронхит, острый гастроэнтерит. На диспансерном наблюдении у специалистов не состоял.

Анамнез заболевания: в возрасте 13 лет в сентябре 2020 г. (период пандемии новой коронавирусной инфекции) на плановом осмотре участкового педиатра по поводу течения ОРВИ – першение в горле, субфебрильная температура тела – при проведении пульсоксиметрии выявлено снижение сатурации до 84%. При динамическом измерении сатурации сохранялись низкие показатели в пределах 84–86%. Обследован амбулаторно: клинический анализ крови – лейкоциты $5,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,76 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 136 г/л, тромбоциты $223 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 2%, сегментоядерные нейтрофилы 53%, моноциты 5%, лимфоциты 40%, СОЭ 4 мм/ч, рентгенограмма органов грудной полости – без очаговых и инфильтративных изменений, электрокардиография (ЭКГ) – синусовая брадиаритмия, частота сердечных сокращений (ЧСС) 57–85 в минуту, ЭхоКГ, ЭхоКС – пульмональная регургитация 0–1-й ст., давление в легочной артерии не повышено. Консультирован фтизиатром: данных за специфический процесс нет. Консультирован пульмонологом: диагностически не ясен, рекомендовано обследование в условиях стационара.

При поступлении в стационар жалоб не предъявлял. Считает себя здоровым. Состояние удовлетворительное, самочувствие не нарушено. Бронхообструктивного синдрома, проявлений дыхательной недостаточности, дневной и ночной респираторной симптоматики нет. Вес 61 кг, рост 172 см. Физическое развитие среднее, гармоничное. Сатурация на всех пальцах обеих рук 82–87%, без значительного эффекта на фоне подачи 100%-ного увлажненного O_2 . Кожные покровы обычной окраски, признаков хронической тканевой гипоксии нет. Гемодинамически стабилен, артериальное давление 110/60–120/70 мм рт. ст., ЧСС 65–70 в минуту, шумы не выслушиваются. Аускультативно дыхание проводится по всем отделам легких, везикулярное, хрипов нет, частота дыханий 20 в минуту. Проведено лабораторно-инструментальное обследование. Клинический анализ крови без патологии: лейкоциты $5,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты $4,91 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 134 г/л, тромбоциты $251 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные нейтрофилы 3%, сегментоядерные нейтрофилы 40%, моноциты 10%, лимфоциты 30%, СОЭ 4 мм/ч. Биохимические показатели в пределах нормы: С-реактивный белок 0 мг/л, общий белок 69 г/л, глюкоза натощак 4,87 ммоль/л, аспартаттрансаминаза 18 ед/л, аланин-трансаминаза 9 ед/л, лактатдегидрогеназа 353 ед/л, щелочная фосфатаза 1030 ед/л, креатининкиназа 82 ед/л. ЭхоКС, суточное мониторирование ЭКГ, спиральная компьютерная томография органов грудной полости, УЗИ

органов брюшной полости, УЗИ щитовидной железы – без патологии. Анализ газов проводился на основе капиллярной крови, в результате чего были получены низкие значения pO_2 и SaO_2 (таблица). Учитывая возможную примесь венозной крови, нельзя было однозначно судить о точности данного исследования, в связи с чем был выполнен анализ кислотно-основного состояния и газов артериальной крови, в ходе которого были получены нормальные значения pO_2 и SaO_2 (таблица).

Таким образом, наблюдается несоответствие между показателями пульсоксиметрии и сатурации артериальной крови.

С учетом того, что гемоглобинопатии чаще всего носят наследственный характер, была измерена сатурация у обоих родителей – у отца показатели 98–99%, у матери 84–89%. Со слов матери, у бабушки ребенка по материнской линии длительное время наблюдалась анемия неясного генеза (рис. 2).

Учитывая отсутствие клинической картины, данные дообследования, ложные показатели SpO_2 у мальчика и низкие показатели SpO_2 у матери, заподозрена наследственная гемоглобинопатия с изменением спектра поглощения. Выполнено дообследование, по данным электрофореза гемоглобина выявлено снижение фракции гемоглобина HbA до 85,4% (норма более 96,5%), гемоглобин HbA2 2,10% и HbF 0,0% – в пределах нормы, обнаружен аномальный структурный вариант гемоглобина – 12,5%. Проведено дополнительное генетическое обследование – высокопроизводительное секвенирование ДНК на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева». Анализ ДНК проведен на платформе NextSeq Illumina методом парно-концевого чтения. В панель «гемолитические анемии» включены 93 гена. В гене *HbA2* в экзоне 2 обнаружена замена одного нуклеотида с. 262C > G в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене аминокислоты p.His99Asp. Данный генетический вариант не встречается в базе данных полиморфизмов человека и не описан в научной медицинской литературе как патогенный. Однако в той же позиции описана другая замена с. 262C > T, приводящая к изменению аминокислоты p.His88Tyr и возникновению аномального метгемоглобина – lwate. Данные компьютерных программ предсказания эффекта замены аминокислоты характеризуют этот вариант как повреждающий. По совокупности

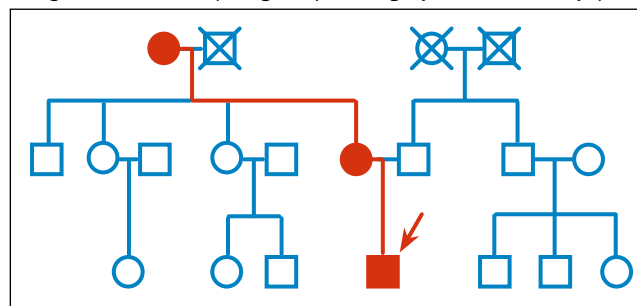
● **Таблица.** Сравнение капиллярных и артериальных газов крови

● **Table.** Comparison of capillary blood gases and arterial blood gases

Показатели	Капиллярная кровь	Артериальная кровь
pH	7,40	7,42
pO_2 (мм рт. ст.)	64	96
pCO_2 (мм рт. ст.)	44	38
SaO_2 (%)	93	98

● **Рисунок 2.** Родословная пациента (рисунок В.А. Холодной)

● **Figure 2.** Patient's pedigree (drawing by V.A. Kholodnaya)



Стрелка указывает на пациента.

данных вариант классифицируется как вероятно патогенный. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Human Gene Mutation Database (HGMD), Leiden Open Variation Database (LOVD), Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у мальчика подтвержден диагноз «Наследственная гемоглобинопатия с изменением спектра поглощения». Ожидается, что данная мутация является стабильной формой гемоглобина и не приведет к развитию гемолитической анемии. Но осведомленность пациента и медицинского персонала о данном заболевании поможет в дальнейшем избежать диагностических ошибок в случае экстренной или плановой медицинской помощи.

Поступила / Received 31.07.2024
Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2024
Принята в печать / Accepted 21.11.2024

Список литературы / References

- Peterson EM, Docter S, Ruiz-Betancourt RD, Alawa J, Arimino S, Weiser T. Pulse oximetry training landscape for healthcare workers in low- and middle-income countries: A scoping review. *J of Glob Health*. 2023;13:04074. <https://doi.org/10.7189/jogh.13.04074>.
- Singh A, Kataria S, Das P, Sharma A. A proposal to make the pulse oximetry as omnipresent as thermometry in public health care systems. *J Glob Health*. 2020;10(2):0203102. <https://doi.org/10.7189/jogh.10.0203102>.
- Taylor-Williams M, Spicer G, Bale G, Bohndiek SE. Noninvasive hemoglobin sensing and imaging: optical tools for disease diagnosis. *J Biomed Opt*. 2022;27(8):080901. <https://doi.org/10.1117/1.JBO.27.8.080901>.
- Creavin ST, Garg M, Hay DA. Impact of remote vital sign monitoring on health outcomes in acute respiratory infection and exacerbation of chronic respiratory conditions: systematic review and meta-analysis. *ERJ Open Res*. 2023;9(2):00393-2022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00393-2022>.
- Singhal A, Prafull K, Daulatabad VS, Jonh NA, John J. Arterial Oxygen Saturation: A Vital Sign? *Niger J Clin Pract*. 2023;26(11):1591–1594. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_2026_21.
- Rosic T, Petrina N, Baysari M, Ritchie A, Poon SK. Patient and clinician use characteristics and perceptions of pulse oximeter use: A scoping review. *Int J Med Inform*. 2022;62:104735. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2022.104735>.
- Nitzan M, Nitzan I, Arieli Y. The Various Oximetric Techniques Used for the Evaluation of Blood Oxygenation. *Sensors*. 2020;20(17):4844. <https://doi.org/10.3390/s20174844>.
- Chan D, Chan M.M, Chan MM. Pulse oximetry: Understanding its basic principles facilitates appreciation of its limitations. *Respir Med*. 2013;107(6):789–799. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.004>.
- Brunelle JA, Degtiarov AM, Moran RF, Race LA. Simultaneous measurement of total hemoglobin and its derivatives in blood using CO-oximeters:

- analytical principles; their application in selecting analytical wavelengths and reference methods; a comparison of the results of the choices made. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 1996;224:47–69. <https://doi.org/10.3109/00365519609088624>.
10. Berry W, Barreiro G, Dziekan G, Enright A, Evans P, Funk L et al. *Pulse oximetry training manual.* World Health Organization; 2011. 24 p. Available at: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/patient-safety/pulse-oximetry/who-ps-pulse-oximetry-training-manual-en.pdf>.
 11. Ситкин СИ, Поздняков ОБ, Голубенкова ОВ, Янков ВГ, Хижняк БИ. Когда пульсоксиметру нельзя доверять. Случай аномального гемоглобина Бонн в Тверской области. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2017;16(4):50–54. Режим доступа: <https://j.tvgmu.ru/upload/iblock/47c/rcvgfv41qv4tbc5kqj3djz4d6za6b4d6.pdf>.
Sitkin SI, Pozdnyakov OB, Golubenkova OV, Yankov VG, Khizhnyak BI. When the pulse oximeter can not be trusted. The case of anomalous hemoglobin Bonn in the Tver region. *Upper Volga Medical Journal.* 2017;16(5):50–54. (In Russ.) Available at: <https://j.tvgmu.ru/upload/iblock/47c/rcvgfv41qv4tbc5kqj3djz4d6za6b4d6.pdf>.
 12. Verhovsek M, Henderson MP, Cox G, Luo HY, Steinberg MH, Chui DH. Unexpectedly low pulse oximetry measurements associated with variant hemoglobins: A systematic review. *Am J Hematol.* 2010;85(11):882–885. <https://doi.org/10.1002/ajh.21810>.
 13. Pasquarella A, Miller E, Wong CCE, Ito M, Braunstein M. Hemoglobin Alpha Chain Variant Zara Associated With Familial Asymptomatic Hypoxemia. *J Hematol.* 2022;11(5):190–195. <https://doi.org/10.14740/jh1028>.
 14. Hitaka D, Arai J. Diagnosis and clinical presentation of hemoglobin Kirksey. *Pediatr Int.* 2015;58(3):235–237. <https://doi.org/10.1111/ped.12808>.
 15. Giardine MB, Joly P, Pissard S, Wajcman H, Chui HKD, Hardison CR, Patrinos P. Clinically relevant updates of the HbVar database of human hemoglobin variants and thalassemia mutations. *Nucleic Acids Research.* 2021;49(D1):D1192–D1196. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa959>.
 16. Sendon C, Carosella C, Melendres C. Night of Kentucky blues: the case of the hypoxic child in the sleep laboratory. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):2125–2128. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9386>.
 17. Guler S, Brunner-Agten S, Bartenstein S, Bettschen UH, Geiser T, Keller P, Funke M. Oxygen Saturation of 75%, but No Symptoms! *Respiration.* 2016;92(6):420–424. <https://doi.org/10.1159/000451030>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Р. Зарипова
 Концепция и дизайн исследования – Е.И. Фролкова
 Написание текста – В.А. Холодная
 Сбор и обработка материала – А.В. Гриненко
 Обзор литературы – В.А. Холодная
 Анализ материала – А.В. Гриненко
 Статистическая обработка – В.А. Холодная
 Редактирование – Ю.Р. Зарипова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Ю.Р. Зарипова

Contribution of authors:

Concept of the article – Yuliya R. Zaripova
 Study concept and design – Ekaterina I. Frolkova
 Text development – Varvara A. Kholodnaya
 Collection and processing of material – Alina V. Grinenko
 Literature review – Varvara A. Kholodnaya
 Material analysis – Alina V. Grinenko
 Statistical processing – Varvara A. Kholodnaya
 Editing – Yuliya R. Zaripova
 Approval of the final version of the article – Yuliya R. Zaripova

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Зарипова Юлия Рафаэлевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии Медицинского института имени профессора А.П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; julzar@mail.ru
Холодная Варвара Андреевна, врач-пульмонолог, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; Holodnaya-varya@mail.ru
Фролкова Екатерина Ивановна, заведующая аллергопульмонологическим центром, врач-пульмонолог, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; frol311@rambler.ru
Гриненко Алина Викторовна, врач-пульмонолог, Детская республиканская больница имени И.Н. Григovichа; 185000, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; alinagrinenko@mail.ru

Information about the authors:

Yuliya R. Zaripova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery of the Medical Institute named after Professor A.P. Zilber, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185910, Russia; julzar@mail.ru
Varvara A. Kholodnaya, Pulmonologist, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185000, Russia; Holodnaya-varya@mail.ru
Ekaterina I. Frolkova, Head of the Pulmonology and Allergology Center, Pulmonologist, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185000, Russia; frol311@rambler.ru
Alina V. Grinenko, Pulmonologist, Children's Republican Hospital named after I.N. Grigovich; 58, Parkovaya St., Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185000, Russia; alinagrinenko@mail.ru

Проблемы правового режима оказания первой и экстренной медицинской помощи в общеобразовательных организациях (школах)

Л.В. Сахно^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>, lvs_doc@mail.ru

Е.Г. Дубовая², <https://orcid.org/0000-0001-9915-4795>, elena-dubov@yandex.ru

И.В. Колтунцева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>, koltunceva@yandex.ru

С.В. Баирова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>, svabar@mail.ru

А.В. Емельянова¹, <https://orcid.org/0000-0001-6123-8168>, aemeljanova24@gmail.com

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Статья посвящена комплексному анализу правовой системы Российской Федерации по вопросу обязанности медработника оказывать первую и экстренную медицинскую помощь в общеобразовательных организациях. Авторы подчеркивают особую важность первых минут-часов при оказании помощи в экстренных ситуациях, которые часто сопровождаются высоким риском для здоровья школьников. Проблема усугубляется отсутствием четких алгоритмов действий для педагогов и медицинских работников, что создает значительные риски для обеих сторон: учащихся – в части здоровья, а сотрудников – в аспекте юридической ответственности. Актуальность темы обусловлена ростом числа учащихся и недостаточностью кадрового обеспечения образовательных учреждений медицинскими работниками. В статье исследуются ключевые аспекты нормативно-правовой базы, включая последние изменения законодательства, такие как новый Приказ Минздрава №220н, определяющий перечень мероприятий первой помощи. Анализируются особенности правового статуса и обязанностей медицинских работников и педагогов в условиях образовательных организаций, уделяется внимание проблемам межведомственного взаимодействия между системами здравоохранения и образования. Авторы акцентируют внимание на сложностях, связанных с недостатком ресурсов и отсутствием типовых договоров и регламентов, что приводит к необходимости разрабатывать внутренние протоколы взаимодействия. Методология исследования основывается на анализе нормативных актов, научной литературы и статистических данных. Результаты показывают, что недостаток четкого правового регулирования и унифицированных стандартов приводит к дезориентации участников процесса в экстренных ситуациях. Для минимизации этих рисков предлагаются конкретные меры: разработка типовых регламентов, обновление ресурсной базы, пересмотр кадровой политики, внедрение образовательных программ для педагогов и медицинских сотрудников. Авторы заключают, что разработка юридически выверенных алгоритмов действий для сотрудников образовательных учреждений и медицинских организаций имеет ключевое значение для обеспечения здоровья школьников. Предложенные меры направлены на создание безопасной среды в школах, снижение рисков и повышение эффективности взаимодействия между медицинскими и образовательными организациями.

Ключевые слова: экстренная помощь, неотложная помощь, первая помощь, педиатр, общеобразовательная организация, школьники

Для цитирования: Сахно ЛВ, Дубовая ЕГ, Колтунцева ИВ, Баирова СВ, Емельянова АВ. Проблемы правового режима оказания первой и экстренной медицинской помощи в общеобразовательных организациях (школах). *Медицинский совет.* 2025;19(1):228–237. <https://doi.org/10.21518/ms2025-004>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems of the legal regime for the provision of first and emergency medical care in general education organizations (schools)

Larisa V. Sakhno^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6818-6695>, lvs_doc@mail.ru

Elena G. Dubovaia², <https://orcid.org/0000-0001-9915-4795>, elena-dubov@yandex.ru

Inna V. Koltuntceva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4327-1260>, koltunceva@yandex.ru

Svetlana V. Bairova¹, <https://orcid.org/0000-0001-5125-1094>, svabar@mail.ru

Anna V. Emeljanova¹, <https://orcid.org/0000-0001-6123-8168>, aemeljanova24@gmail.com

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The article is devoted to a comprehensive analysis of the legal system of the Russian Federation on the issue of the duty of a medical worker to provide first and emergency medical care in educational institutions. The authors emphasize the special importance of the first minutes-hours in providing assistance in emergency situations, which are often accompanied by a high risk to the health of schoolchildren. The problem is aggravated by the lack of clear algorithms of action for teachers and medical professionals, which creates significant risks for both sides: students – in terms of health, and employees – in terms of legal responsibility. The relevance of the topic is due to the growing number of students and insufficient staffing of educational institutions by medical workers. The article examines key aspects of the regulatory framework, including recent legislative changes, such as the new Order of the Ministry of Health No. 220n defining the list of first aid measures. The features of the legal status and responsibilities of medical workers and teachers in the conditions of educational organizations are analyzed, attention is paid to the problems of interdepartmental interaction between health and education systems. The authors focus on the difficulties associated with the lack of resources and the lack of standard contracts and regulations, which leads to the need to develop internal protocols of interaction. The research methodology is based on the analysis of regulations, scientific literature and statistical data. The results show that the lack of clear legal regulation and unified standards leads to disorientation of participants in the process in emergency situations. To minimize these risks, specific measures are proposed: the development of standard regulations, updating the resource base, reviewing personnel policy, and introducing educational programs for teachers and medical staff. The authors conclude that the development of legally verified algorithms of actions for employees of educational institutions and medical organizations is of key importance for ensuring the health of schoolchildren. The proposed measures are aimed at creating a safe environment in schools, reducing risks and improving the effectiveness of interaction between medical and educational organizations.

Keywords: emergency care, urgent care, first aid, pediatrician, general educational organization, students

For citation: Sakhno LV, Dubovaia EG, Koltuntseva IV, Bairova SV, Emelyanova AV. Problems of the legal regime for the provision of first and emergency medical care in general education organizations (schools). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(1):228–237. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-004>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Приоритет ценности первых минут-часов-суток при оказании экстренной медицинской помощи не вызывает сомнения. На практике возникают ситуации необходимости принятия решения в детских общеобразовательных организациях (школах, далее ОО). В Министерстве здравоохранения (далее МЗ) РФ постоянно ведется работа по обновлению нормативных документов, но пока не удается составить совершенную, идеальную систему алгоритмов оказания экстренной помощи. Особенность оказания экстренной или неотложной помощи заключается в ее непредсказуемости, невозможности прогнозировать ситуацию с уверенностью. Отличительный признак такой ситуации – существенное отклонение от состояния здоровья. Оказание помощи при неотложных состояниях на догоспитальном этапе имеет следующие свойства: недостаточность времени для определения тяжести состояния, ограничение диагностических возможностей, высокий риск принятия неверного решения, в том числе и установления диагноза, быстротечность в течении urgentных состояний, а именно быстрое ухудшение состояния с необходимостью переоценки степени тяжести с последующим принятием решений о дальнейшей тактике ведения пациента [1, 2].

Патологические состояния и синдромы описаны, названы и перечисляются в нормативных документах. Установлены алгоритмы оказания т. н. первой помощи¹.

Важно, что любые меры профилактики не позволяют исключить риск острых заболеваний и травм, в т. ч. и в детском возрасте. На практике при оказании помощи пациенту нередко возникает ситуация, требующая экстренного (или неотложного) применения ребенку лекарственных средств (путем перорального или парентерального введения). Медицинским и педагогическим работникам свойственно стараться работать правильно, но не всегда ясно, как это делать.

По данным официальной статистики, численность учащихся в организациях начального, общего и среднего образования на конец 2022 г. составляла 7 008,1 тыс. человек, количество образовательных организаций в 2022–2023 гг. – 39 400 [3], что подтверждает необходимость обучения педагогов оказанию первой помощи и обязательного присутствия медицинского работника в образовательной организации [4, 5].

Государство последовательно развивает систему оказания экстренной помощи. Согласно правовому режиму здравоохранения, в РФ вся медицинская помощь оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи на основе клинических рекомендаций и стандартов, которые определяются приказами МЗ РФ. Следовательно, совершенствование оказания медицинской помощи неизбежно сопровождается составлением и введением в действие нормативных документов. При этом при отсутствии детального правового регулирования по ряду вопросов медицинские организации (поликлиники, далее МО) и ОО вынуждены составлять внутренние регламенты и алгоритмы взаимодействия для разрешения возникающих ситуаций. Сегодня общество имеет конфликтную настроенность, и любая ситуация рискует перерасти в развернутый юридический конфликт.

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 мая 2024 г. №220н «Об утверждении Порядка оказания первой помощи» (зарегистрирован в Минюсте 31.05.2024). Режим доступа: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1721879>; Приказ Минздрава России от 20.06.2013 №388н (ред. от 21.02.2020) «Об утверждении Порядка оказания скорой, в т. ч. скорой специализированной, медицинской помощи». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_151082; Оказание первичной медико-санитарной помощи детям и подросткам. Руководство по укреплению здоровья, профилактике и лечению заболеваний в период с рождения до подросткового возраста. Всемирная организация здравоохранения; 2023. 1088 с.

В юридическом споре правоприменитель основывает свои решения опять же со ссылкой на нормативные документы, содержащие установленные и введенные в действие нормы (правила), поэтому система этих документов имеет особое практическое значение для медицинского работника.

РЕГЛАМЕНТАЦИЯ ПЕРВОЙ, ЭКСТРЕННОЙ И НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Амбулаторная медицинская помощь оказывается в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения, в т. ч. на территории детских образовательных учреждений открытого типа. В соответствии со ст. 32 ФЗ №323² «экстренная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента; неотложная – медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента».

Федеральный закон от 14.04.2023 г. №135-ФЗ³ дает новое определение первой помощи – это «комплекс мероприятий, направленных на сохранение и поддержание жизни и здоровья пострадавших и проводимых при несчастных случаях, травмах, ранениях, поражениях, отравлениях, других состояниях и заболеваниях, угрожающих жизни и здоровью пострадавших, до оказания медицинской помощи».

Первая помощь в силу ч. 1 ст. 31 ФЗ №323 оказывается лицами, обязанными оказывать первую помощь в соответствии с федеральным законом или со специальными правилами (например, сотрудниками органов внутренних дел РФ, сотрудниками, военнослужащими и работниками Государственной противопожарной службы, спасателями аварийно-спасательных формирований и аварийно-спасательных служб и т. п.), а также самим пострадавшим (самопомощь) или находящимися вблизи лицами (взаимопомощь) в случаях, предусмотренных федеральными законами. Новым Приказом Минздрава России от 03.05.2024 г. №220н, который вступил в силу с 1 сентября 2024 г., устанавливается перечень состояний, при которых оказывается первая помощь, а также перечень мероприятий, которые можно проводить. Обращает внимание, что в обязательный перечень мероприятий не входит введение каких-либо лекарственных препаратов, а также проведение, например, коникотомии при помощи каких-либо подручных средств, т. е. по сути оказание первой помощи – это помощь без лекарственных препаратов и применения специальной медицинской техники и медицинских изделий [6, 7].

Иными словами, первая помощь состоит в вызове бригады скорой помощи и оказании помощи без

лекарств и специальных изделий – укладка и необходимая иммобилизация больного и проведение при необходимости сердечно-легочной реанимации (далее СЛР) и остановки кровотечения до приезда скорой помощи. При этом проведение СЛР при наличии показаний (отсутствие дыхания, сердцебиения) является строго обязательным. Этот вид помощи должен уметь оказать любой педагог и другие «специально обученные люди», находящиеся в ОО. Правовое регулирование первой помощи и уголовная ответственность за ее неокказание прописаны в документах и обсуждаются в научных статьях [8, 9], порядки оказания скорой медицинской помощи регламентированы Приказом МЗ №388н.

Еще одним регламентирующим документом⁴ является утвержденный заместителем министра здравоохранения Универсальный алгоритм оказания первой помощи (Письмо Министерства здравоохранения РФ от 20.01.2023 №30-2/И/2-791). Этим документом устанавливается последовательность действий лица, оказывающего первую помощь, а также приводится хронометраж этих действий. Так, например, на определение наличия сознания у пострадавшего дается 5 с, а на вызов скорой медицинской помощи – 1 мин.

Приказом №366н МЗ РФ⁵ также определено, что в структуре МО могут создаваться подразделения медицинской помощи, оказывающие помощь в неотложной форме. Наличие укладок для экстренной помощи и посиндромных укладок медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи регламентировано в прививочном, процедурном и кабинете неотложной помощи в поликлинике⁶. Укладки экстренной помощи обязательны в оснащении определенных кабинетов поликлиники, и при возникновении неотложного состояния у пациента медицинские работники правомерно обязаны применять лекарства, после чего комплектность укладки должна быть восстановлена.

Сложность оказания неотложной медицинской помощи детям на догоспитальном этапе часто связана со стрессовым состоянием ребенка и родителей, особенностями возможного неверного восприятия информации от врача о состоянии здоровья ребенка, возможным несогласием родителей с действиями врача. Медицинский работник может причинить ребенку вред, если он редко занимается оказанием педиатрической неотложной помощи или у него недостаточный опыт работы с детьми [10].

Условия оказания медицинской помощи несовершеннолетним ОО должны соответствовать п. 1 ч. 1 ст. 54 ФЗ №323-ФЗ. Далее, согласно п. 2 ст. 41 ФЗ №273-ФЗ⁷, администрация ОО обязана организовать охрану здоровья

⁴ Письмо Минздрава России от 20.01.2023 №30-2/И/2-791 «О направлении алгоритма оказания первой помощи» (вместе с «Универсальным алгоритмом оказания первой помощи», утв. Минздравом России 23.11.2022). Режим доступа: <https://www.b-uchet.ru/ndoc/456776>.

⁵ Приказ Минздравсоцразвития от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9168-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-i-sotsialnogo-razvitiya-rossiyskoy-federatsii-ot-16-aprelya-2012-g-366n-ob-utverzhdenii-poryadka-okazaniya-pediatricheskoj-pomoschi>.

⁶ Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201804180005?index=32&rangeSize=1>.

⁷ Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» от 29.12.2012 №273-ФЗ. Режим доступа: <https://obrnadzor.gov.ru/wp-content/uploads/2020/11/federalnyj-zakon-ot-29-dekabrya-2012-g-n-273-fz-ob-obrazovanii-v-rossijskoj-fede.pdf>.

² Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 №323-ФЗ. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025-federalnyj-zakon-323-fz-ot-21-noyabrya-2011-g>.

³ Федеральный закон от 14.04.2023 №135-ФЗ «О внесении изменений в статью 31 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: <https://mintrud.gov.ru/docs/laws/127>.

обучающихся, первую помощь должны оказывать любые обученные сотрудники, в т. ч. педагоги, обучение которых является ответственностью руководителя ОО, но первичную медико-санитарную помощь – только медработники: на территории ОО либо МО, районной поликлиники, тогда встает вопрос безопасной доставки ребенка в МО либо оказания помощи в кабинете на территории общеобразовательного учреждения. На всех названных этапах присутствуют риски. Исключить их полностью не представляется возможным при исключительной старательности исполнителей, что на языке правоприменения звучит как «должная внимательность и предусмотрительность». То есть неблагоприятные события с живыми людьми происходили и будут происходить.

В РФ применяются аптечки для оказания первой и экстренной медицинской помощи. На данный момент утверждены только аптечки для оказания первой помощи работникам и пострадавшим в ДТП⁸. Лекарствами они не укомплектовываются. Реформирование системы оказания первой помощи продолжается. Например, в новостных интернет-каналах в апреле 2024 г. появилось уведомление, что планируется изменить требования к комплектации укладки для оказания первой помощи в сельских поселениях. Поправки в приказ №1329н от 15.12.2020 г.⁹ представлены на независимую антикоррупционную экспертизу на портале regulation.gov.ru. В укладку планируется добавить ряд медицинских изделий, в частности воротники для шейного отдела позвоночника многоразового и одноразового использования, системы шин для верхней и нижней конечностей из термопластика. Кроме того, в комплект предложено включить стетоскоп, портативный пульсоксиметр, глюкометр и воздуховод Гвела. Однако использование некоторых из этих медицинских изделий не предусмотрено в Приказе Минздрава по оказанию первой помощи. Очевидно, что для корректного использования данных изделий необходимы практические навыки. То есть нужны специально обученные люди, программы, нормы учебных часов и кратности периодичности обучения.

Обучение педагогов ОО оказанию первой помощи детально урегулировано нормами закона об образовании, и нормами охраны труда. Закон об образовании предусматривает, что сотрудники ОО должны быть обучены приемам оказания первой помощи до начала оказания медицинской помощи. В соответствии с нормами охраны труда «обучение по оказанию первой помощи пострадавшим проводится не реже одного раза в 3 года» (п. 36)¹⁰.

⁸ Приказ Минздрава России от 15.12.2020 №1331н «Об утверждении требований к комплектации медицинскими изделиями аптечки для оказания первой помощи работникам». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202103110027?index=5>; Приказ Минздрава России от 08.10.2020 №1080н «Об утверждении требований к комплектации медицинскими изделиями аптечки для оказания первой помощи пострадавшим в дорожно-транспортных происшествиях (автомобильной)». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=375150>.

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15.12.2020 №1329н «Об утверждении требований к комплектации медицинскими изделиями укладки для оказания первой помощи в сельских поселениях». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202103110028>.

¹⁰ Постановление Правительства РФ от 24.12.2021 №2464 (ред. от 30.12.2022) «О порядке обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда» (вместе с Правилами обучения по охране труда и проверки знания требований охраны труда). Режим доступа: <http://government.ru/docs/all/138605>.

Использование веб-технологий для консультирования, обучения и координации оказания первой помощи является современной доступной моделью для реализации такого обучения [11]. Усовершенствование правового обеспечения в среде обучения и контроля эффективности подготовки для повышения готовности педагогов к оказанию первой помощи играет немаловажную роль, на которую акцентируют внимание ряд авторов [9, 12, 13].

ЭТИКО-ПРАВОВОЙ СТАТУС ВРАЧА-ПЕДИАТРА ПРИ ОКАЗАНИИ ПОМОЩИ В ДЕТСКОМ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОМ УЧРЕЖДЕНИИ

Внимательное прочтение нормативных документов показывает, что в вопросе правового режима оказания первой помощи наблюдается широкое толкование понятий «обязан» и «вправе». Так, в п. 1 ст. 31 ФЗ 323: «Первая помощь до оказания медицинской помощи оказывается ...лицами, обязанными оказывать первую помощь». Как мы понимаем, такая обязанность возникает на основании комплекта документов. Например, при допуске врача или медсестры к работе в МО сотрудник, очевидно, обязан оказывать первую помощь, но также и медицинскую. Здесь непростой вопрос о качестве оказания первой и экстренной медицинской помощи. Сотрудники ОО и МО, обученные по программам оказания первой помощи, не медики, обязаны оказать пострадавшему первую помощь. Как бы само собой разумеется, что свидетели внештатной ситуации, например педагоги, вправе оказывать первую помощь. Как уже говорилось выше, первая помощь состоит в вызове скорой помощи и оказании помощи без лекарств и специальных изделий – укладка и необходимая иммобилизация больного; плюс, при необходимости, проведение СЛР и остановка кровотечения до приезда скорой помощи. Отметим, что любое действие, верное или неверное, в первые минуты внештатной ситуации может существенно повлиять на последующий прогноз для пострадавшего. И помогают последнему только качественно выполненные мероприятия по оказанию первой помощи. Категории качества и безопасности, сегодня широко трактуемые и применяемые в медицине и медицинском праве, применимы ко всем сферам человеческой деятельности и при оказании первой помощи также актуальны. Но нужно понимать, что обучить по установленным программам абсолютно всех, например педагогов, возможно, и это проверяется и выполняется. Но это не значит, что каждый из обученных, оказавшись во внештатной ситуации, сможет действительно безошибочно действовать. Мы считаем, что в алгоритме оказания первой помощи ключевое действие – это «позвать на помощь». Коллеги, сотрудники скорой помощи, любые дополнительные помощники и иные ресурсы увеличивают шансы пострадавшего на благоприятный исход.

Баланс этики и права в данном взаимодействии является предметом внимания организаторов процесса: администрации, педагогов, медиков, юристов, родителей, правоприменителей и правозащитных организаций. Сможем ли мы в РФ создать такую систему нормативных документов по вопросам оказания первой и медицинской

помощи, который разрешит и урегулирует все практические вопросы и ситуации? Экстренность и непредсказуемость возникающих ситуаций диктуют необходимость действовать быстро и выверенно. Для участников событий риск применения юридической ответственности является дезориентирующим фактором. Все хотят «сделать правильно», но во многих случаях неясно, как это «правильно». Есть ли исчерпывающий перечень мероприятий, после выполнения которых лицо, оказывающее помощь, первую или медицинскую, может быть спокойно, что «все необходимое сделано правильно»? Или такой перечень невозможен по природе внештатности ситуации? Возможно, эти вопросы риторические. Но они возникают, и для лиц, обязанных оказывать помощь, это важно. Для пострадавших или остро заболевших учеников это еще более важно – может повлиять на прогноз, поэтому в некоторых случаях спасает внутренний регламент.

При оказании первичной медико-санитарной помощи обучающимся в ОО последняя обязана предоставить безвозмездно медицинской организации помещение, соответствующее условиям и требованиям для оказания указанной помощи. Известны и обсуждаются в литературе неурегулированные вопросы работы отделения организации медицинской помощи несовершеннолетним в образовательных организациях (далее отделения ОМПНОО) [5, 9, 14]. Большинство авторов делают акцент на профилактической направленности работы педиатра в ОО [15, 16], подчеркивая необходимость улучшения ресурсной базы и межведомственного взаимодействия в сфере охраны здоровья детей и обновления нормативно-методических документов для повышения эффективности работы врача ОО. Однако в случае возникновения заболеваний обязанность оказания первичной медико-санитарной помощи обучающимся также лежит на враче-педиатре ОО, а обязанность организации оказания первой помощи – на администрации детского образовательного учреждения.

На этапе первичного осмотра пациента с urgentным состоянием отдается приоритет выявлению признаков декомпенсации витальных функций организма и своевременному началу оказания неотложных мероприятий по их стабилизации или предотвращению ухудшения прогноза состояния ребенка [7, 10, 17]. Под жизнеугрожающим состоянием понимается патологическое состояние, требующее замещения или поддержания витальных функций, в связи с тем, что компенсаторные механизмы истощены. Декомпенсация функций может привести к летальному исходу в течение 1–2 ч, она чаще возникает при асфиксии, массивной кровопотере, напряженном пневмотораксе и т. д. [17, 18]. Врач на догоспитальном этапе должен принять решение о необходимости факта оказания и объеме медицинской помощи и дальнейшей маршрутизации пациента [19, 20].

Необходимо учитывать, что у детей внезапная сердечная смерть часто возникает во время активных игр, занятий спортом. Остановка сердца и внезапная смерть в российских школах чаще возникают во время занятий физкультурой – 73,6%. Частота внезапной смерти на уроках физкультуры, согласно статистике Министерства образования и науки РФ, около 1 случая на 198 школ, или

1,4 смерти на 100 000 учеников, что более чем в два раза выше, чем в других развитых странах (0,56 случая на 100 000 учеников), что объясняют наличием у них автоматических наружных дефибрилляторов [21].

Диагностические ошибки на догоспитальном этапе при неотложных состояниях обусловлены особенностями проведения осмотра, поведением ребенка, дефицитом времени для создания положительного контакта с ребенком и его близкими, необходимого для динамического наблюдения [22, 23].

Прогноз жизни и здоровья пациента зависит от своевременности начала и правильности оказания медицинской помощи на догоспитальном этапе в соответствии со степенью тяжести и реакцией на проводимые лечебные мероприятия, а также от верного определения профиля патологии для последующей госпитализации в ближайшее лечебное учреждение с целью оказания специализированной медицинской помощи [22, 24–26]. Угнетение сознания до уровня комы у детей чаще всего возникает по причине механической асфиксии, острого нарушения мозгового кровообращения, при нейроинфекциях или метаболических нарушениях [18, 20, 27].

Количество несчастных случаев (инородные тела и электротравма) у детей, по данным А. Хабаевой и соавт., имеет зависимость от возраста [28]. Чаще страдали дети в возрасте 1–3 лет – 45%, 4–6 лет – 35%, реже дети 7–11 лет – 10%, 12–17 лет – 6%. В структуре несчастных случаев в ОО встречаются также и укушенные раны [29], и инородные тела ЖКТ [30] и дыхательных путей, и химические ожоги [31], требующие быстрой диагностики и лечения в медицинском учреждении.

При анализе количества случаев вызовов неотложной помощи к детям по поводу заболеваний выявлено снижение потребности в вызовах начиная с возраста 4 лет с 8,79% до 0,69% случаев в возрасте 17 лет [32]. Но данная статистика не должна успокаивать педиатров и организаторов здравоохранения, т. к. каждая жизнь ребенка бесценна и для родителей, и для общества.

Цена ошибки в несвоевременном либо несоответствующем оказании неотложной помощи очень высока, и большинство авторов публикаций анализируют статистику и множество факторов риска, связанных с надежными способами идентификации, критериями верификации, использованием различных доказательных триггеров и системности модели безопасности [1]. Однако публикации, посвященные правовым основам оказания неотложной помощи в ОО, редко встречаются в научных источниках.

СТАНДАРТ ОСНАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО КАБИНЕТА ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Стандарт оснащения отделения организации медицинской помощи несовершеннолетним в МО и ДОУ в соответствии с приказами Минздрава также имеет неоднозначные варианты по нормативным документам (табл. 1). Оснащение такого кабинета четко не прописано в приказах, как и состав укладок, необходимых для оказания экстренной и неотложной помощи. Кроме того, полноценно

- **Таблица 1.** Стандарт оснащения медицинского кабинета в детских общеобразовательных учреждениях (противоречия)
- **Table 1.** Medical equipment standards for doctor's offices in children's general education institutions (contradictions)

Документ	Приложение №3 к Порядку оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях, утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 5 ноября 2013 г. №822н	Приложение №4 к Положению об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям, утвержденному приказом Министерства здравоохранения РФ от 7 марта 2018 г. №92н
Наименование оснащения (оборудования)	62 пункта, в т. ч. посиндромная укладка медикаментов и перевязочных материалов для оказания неотложной медицинской помощи комплектуется по отдельным синдромам с описью и инструкцией по применению	1. Рабочее место врача с персональным компьютером и выходом в информационно-коммуникационную сеть «Интернет». 2. Рабочее место медсестры с персональным компьютером и выходом в информационно-коммуникационную сеть «Интернет». 3. Бактерицидный облучатель. 4. Емкость для сбора бытовых и медотходов

оснащенный кабинет может находиться и на территории МО, что удлинит время до начала оказания этой помощи в ОО. Порядок оказания амбулаторной педиатрической помощи в ОО в настоящее время регламентирован приказами Минздрава: №366н от 16.04.2012 г. (с изменениями в №114н от 21.02.2020 г.), №822-н и №92н от 7.03.2018 г. В одном из них указана укладка педиатра с необозначенным списком лекарственных средств на основании утратившего силу СанПин 2010 г., в последнем эта укладка не указана. Укладки экстренной помощи находятся в оснащении определенных кабинетов МО, где такая помощь, безусловно, оказывается¹¹.

Проведение ширококомплексных и полноценных мероприятий по оздоровлению детей в ОО требует особого подхода к обеспечению школ медикаментами. Однако исследования, проведенные в различных регионах нашей страны еще в конце 80-х гг. прошлого столетия, выявили ряд негативных сторон в снабжении лекарственными препаратами этих учреждений.

Также в настоящее время отсутствует оптимальный ассортимент лекарственных средств для медицинских кабинетов ОО, регламентированный МЗ, т. е. его формирование в МО происходит произвольно, что приводит к нерациональному использованию лекарственных ресурсов и средств бюджета. Действующее Письмо Минздрава СССР от 4.02.1991 г. с рекомендованным списком препаратов на сегодняшний день устарело, т. к. некоторые препараты сняты с производства либо не используются у детей в современных клинических рекомендациях, кроме того, ссылка на списки этих лекарств также опирается на устаревшие Методические указания «Организация работы участкового врача-педиатра детской городской поликлиники» от 1984 г.

Не обозначена роль отделений ОМПНОО, существует проблема во взаимодействии с иными структурами поликлиники; разные источники финансирования отделений ОМПНОО и участковой службы.

ПРОБЛЕМА ПОЛУЧЕНИЯ ИНФОРМИРОВАННОГО СОГЛАСИЯ ПРИ ОКАЗАНИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НЕСОВЕРШЕННОЛЕТНЕМУ НА ТЕРРИТОРИИ ОБЩЕОБРАЗОВАТЕЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Экстренная медицинская помощь, согласно дополнениям в ФЗ-323, может оказываться без индивидуального добровольного согласия (ИДС). Вопрос в критериях определения факта угрозы жизни – экстренная или неотложная? Проблема оказания медицинской помощи любому ребенку младше 15 лет, находящемуся в не угрожающем жизни состоянии, ввиду невозможности получения ИДС законных представителей в связи с их отсутствием на территории ОО, остается неопределенной в документах Минздрава РФ. Безусловно, в экстренном режиме родителей информируют по телефону, но остаются вопросы, в т. ч. и о направлении ребенка домой с сопровождающими (отпустить ребенка домой в непрогнозируемом состоянии без законного представителя также нельзя) либо изоляция до приезда родителей под контролем медработника, что невозможно с точки зрения безопасности оставшихся в школе учеников.

Отсутствует типовый договор между медицинской и образовательной организацией об оказании обучающимся медицинской помощи в ОО. Внедрение типового договора способствовало бы оптимизации взаимоотношений между органами управления в сфере здравоохранения и образования при оказании первичной медико-санитарной помощи [14, 33, 34]. В договоре должны быть предусмотрены: конкретный канал связи с законными представителями ребенка, баланс ответственности медицинского работника и родителей, здесь же право или обязанность применения лекарств по назначению врача и информация о наличии или отсутствии индивидуальной реакции ребенка на лекарственные препараты.

КАДРОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ №481н¹² от 31.07.2020 г. утвержден профессиональный стандарт «Специалист по оказанию медицинской помощи несовершеннолетним обучающимся в образовательных организациях». Документ устанавливает необходимый

¹¹ Приказ Минздрава от 21 февраля 2020 г. №114н «О внесении изменений в отдельные приказы Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и Министерства здравоохранения Российской Федерации, утверждающие порядки оказания медицинской помощи». Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202007280022>; Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 5 ноября 2013 г. №822н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях», с изменениями, внесенными приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 3 сентября 2015 г. №613н. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/9108-poryadok-okazaniya-meditsinskoy-pomoschi-nesovershennoletnim-v-tom-chislo-v-period-obucheniya-i-vospitaniya-v-obrazovatelnykh-organizatsiyah-utv-prikazom-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-5-noyabrya-2013-g-822n>; Письмо Минздрава СССР от 04.02.91 «Формирование базового ассортимента лекарственных средств для медпунктов детских дошкольных и школьных учреждений». Режим доступа: <https://zakonbase.ru/content/base/29373>.

¹² Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 31 июля 2020 г. №481н «Об утверждении профессионального стандарта "Специалист по оказанию медицинской помощи несовершеннолетним обучающимся в образовательных организациях"». Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74478986>.

уровень образования для замещения названной должности медицинской сестры, это высшее образование уровня «бакалавриат» по направлению подготовки «Сестринское дело» и дополнительное профессиональное образование по программам повышения квалификации по вопросам оказания первичной медико-санитарной помощи обучающимся. Предполагается, что внесение должности «медицинская сестра – специалист по оказанию медицинской помощи обучающимся» в Номенклатуру должностей медицинских работников и фармацевтических работников в сочетании со своевременной и регулярной подготовкой достаточного количества специалистов обеспечит российские школы медицинскими кадрами на постоянной основе. Кроме того, по Приказу Минздрава России №206¹³, вступившему в силу с 1 сентября 2023 г., занимать иные должности, кроме участкового педиатра, выпускник специалитета (с 2016 г.) не может, так же как и выпускник до 2016 г. без интернатуры или ординатуры, в т. ч. и должность врача-педиатра детского образовательного учреждения. В то же время после специалитета можно за 6–9 мес. получить специальности: анестезиолог-реаниматолог, травматолог-ортопед, хирург, психиатр.

Как следствие, педиатры не выбирают работу в школьной медицине. Значительный кадровый дефицит медработников в ОО в подавляющем большинстве регионов неоднократно подчеркивается в работах других авторов [14, 15]. Для улучшения ситуации, возможно, имеет смысл разрешить выпускнику специалитета занимать должность школьного врача.

Таким образом, перечисленные проблемы и противоречия некоторых документов не позволяют четко регламентировать оснащение кабинета медицинской помощи в ОО, обеспечить его штат (табл. 2), а также эффективность

¹³ Приказ Минздрава России №206н от 02.05.2023 г. «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием»
Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/document/0001202306010041>.

и своевременность неотложной помощи в экстренной ситуации, при возникновении острого или обострении хронического заболевания у ученика в учебное время.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРАВ И ОБЯЗАННОСТЕЙ УЧАСТНИКОВ ОТНОШЕНИЙ ПО ОКАЗАНИЮ ПОМОЩИ УЧАЩИМСЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ И ИХ ПРЕДЕЛЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО РАБОТНИКА

Одновременно действующие документы не создают четкого алгоритма действий во внештатной ситуации. А сотруднику нужно действовать именно просто, быстро и выверенно, соблюдая условие «не навредить».

Выходы, которые находят медработники и руководители МО в условиях ОО:

1) обращение в службу неотложной или скорой медицинской помощи с одновременным оказанием первой помощи (не медицинской!) до приезда, причем для фельдшера или медсестры это единственный вариант;

2) в некоторых МО имеются свои внутренние протоколы оказания медицинской помощи в ОО на их территории и педиатры обеспечиваются укладками, но в этом случае необходимо обеспечение закупки, правильных условий хранения и новых обязанностей педиатра, не регламентированных в настоящее время Приказом Минздрава РФ [35].

Для регламентации перечисленных вопросов приходится создавать внутренние регламенты. Это огромная работа. Имеет смысл такие регламенты унифицировать и распространять по школам и поликлиникам РФ.

Система нормативных документов, регулирующих отношения при оказании медицинской помощи, продолжает развиваться. Для решения ряда практических задач законодателю необходимо определиться с рядом терминов и понятий. Так, переход от первой помощи к первой

● **Таблица 2.** Штаты кабинета медицинской помощи в общеобразовательной организации

● **Table 2.** Doctor's office staffing in a general education institution

Документ	Приказ Минздравсоцразвития РФ от 16 апреля 2012 г. №366н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи»	Приказ Минздрава РФ от 5 ноября 2013 г. №822н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях»	Приказ Минздрава РФ от 07.03.2018 г. №92н «Об утверждении положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям»
Врач-педиатр	1 на: 180–200 детей в детских яслях (ясельных группах детских яслей-садов); 400 детей детских садов (соответствующих групп в детских яслях-садах); 1000 обучающихся в образовательных организациях	1 (врач-педиатр/фельдшер) на: 180–200 детей в детских яслях (ясельных группах детских яслей-садов); 400 детей детских садов (соответствующих групп в детских яслях-садах); 1000 обучающихся в образовательных организациях	–
Медсестра	1 на: 500 обучающихся в образовательных организациях; 100 детей в детских яслях (ясельных групп яслей-садов); 100 детей детских садов; 50 детей санаторных детских садов; 300 учащихся вспомогательных школ	1 на: 100 воспитанников в дошкольных образовательных организациях; 100–500 обучающихся в общеобразовательных организациях или профессиональных образовательных организациях	–
Врач по гигиене детей и подростков	1 на 2 500 обучающихся образовательных организаций	1 на 2 500 обучающихся образовательных организаций	1 на 2 500 обучающихся образовательных организаций

медицинской помощи происходит при достижении какого критерия? Возможны такие трактовки термина «медицинская помощь» применительно к экстренной, нештатной ситуации острого заболевания или травмы. Во-первых, участие в процессе ее оказания лица с медицинским образованием; во-вторых, факт применение медицинских изделий или лекарств; в-третьих, действия полностью соответствуют лицензионным требованиям, т. е. врачи – медсестры, лекарства – медицинские изделия и наличие лицензии на оказание медицинской помощи в любом месте. Тогда это возможно только после приезда бригады скорой помощи.

Оснащение медицинского кабинета школы, а именно обязательность наличия, порядок наполнения и хранения, количество, состав укладок (аптечек), должно быть ясно прописано в нормативно-правовых документах. Только регулятор может утвердить такие обязательные требования. Внутренний регламент лишь дополняет правила за их недостаточностью. В их составе должны быть лекарства и медицинские изделия. Тогда исполнитель сможет действовать по установленным правилам. Таким образом, сложившаяся ситуация требует незамедлительной разработки и внедрения в практику утвержденного, базового ассортимента лекарственных средств для медицинских кабинетов общеобразовательных учреждений.

Режим работы медицинского кабинета должен учитывать проведение дополнительных занятий после основной сетки расписаний.

Проблема врачебных кадров может быть решена в т. ч. и в изменении требования квалификации врача ДОО – достаточно диплома специалитета и дополнительных курсов по оказанию экстренной помощи (а не обязательное наличие интернатуры или ординатуры).

Ожидание родителей для оказания неотложной помощи (не угрожающей жизни ситуации, например, температура 38 °С и катаральные явления) должно также регламентироваться – обязанностью законных представителей прибыть в ОО в течение 1–2 ч с момента установления нарушения здоровья ребенка либо участие законных представителей, согласие или отказ, их информирование по предложенным ими каналам связи. Вопросы и возможные типовые ситуации, как варианты, необходимо предусмотреть в договоре с законными представителями. Потребительское отношение в нашем обществе к здоровью, требование гарантий и завышенные ожидания от медиков требуют совместных тактических решений.

Нам предстоит принимать решения и вводить в действие нормативные документы для единообразия алгоритмов оказания медицинской помощи учащимся в ОО, в первую очередь чтобы эти отделения полноценно функционировали, т. к. кадровый дефицит в здравоохранении нарастает.

Медицинские работники находятся под пристальным вниманием науки юриспруденции. Так, специалистами вводится термин «медицинский газлайтинг», предлагается к применению как понятие, обозначающее «невосприимчивость врачом жалоб пациента вследствие безразличия» [36].

Для общего употребления понятие «газлайтинг» применяется с 1938 г. после перевода на русский язык психологической драмы «Газовые огни» (*англ.* Gaslight) Патрика Гэблина. Применяется в психологии отношений для обозначения метода социально-психологической манипуляции в коммуникации с целью снижения самооценки и уверенности в себе другого человека, описывает «процесс манипуляции и шантажа, используемый некоторыми людьми в отношениях с целью контроля и установления своей власти над другими» [37].

Сегодня наука «криминалистика» предполагает детальное исследование действий (бездействий) медработника в процессе оказания медицинской помощи как в рамках специально организованных, оформленных в соответствии с лицензионными требованиями для этого помещений и рабочего времени, так и за их пределами. Правоприменители уделяют пристальное внимание причинам, мотивам и психологическим особенностям специального субъекта оказания медицинской помощи – медработника [38]. В таких условиях особенно необходимы выверенные нормативные документы, предлагающие алгоритм конкретных действий. При неблагоприятном для пациента развитии событий врач и его медицинская организация, администрация школы, как и сами правоприменители, смогут сослаться на те же самые нормативные документы в оценке правильности-неправильности действий сотрудника, врача, медсестры [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для минимизации рисков здоровью школьников и рисков юридической ответственности медицинских работников необходимо развивать в направлении детализации межведомственное взаимодействие медицинских и образовательных организаций в РФ, включая вопросы обеспечения оптимальных условий работы медицинского персонала в школах.

Отсутствие выверенных алгоритмов авторы связывают со сложностью их составления. Понятно, что идеальные и удобные в практическом применении документы составляются длительное время и большими группами специалистов, мультидисциплинарно. Данное обстоятельство сопровождается обязанностью педагогов и медиков принимать взвешенное решение в каждой конкретной ситуации, и это происходит сейчас, ежедневно.

Врача-педиатра (фельдшера, медсестру) в общеобразовательной организации необходимо вооружить юридически выверенным алгоритмом действий в экстренной ситуации. Сотруднику необходимо понимание, что задача важная и выполняемая. В данном вопросе не обойтись без деятельного участия правительства РФ – регулятора и «главного распорядителя бюджетных средств» для здравоохранения и образования¹⁴.

Поступила / Received 26.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2024
Принята в печать / Accepted 02.12.2024

¹⁴ Бюджетный кодекс Российской Федерации от 31.07.1998 №145-ФЗ (ред. от 19.12.2022), ст. 6. Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_19702.

Список литературы / References

- Восканян ЮЭ. Эпидемиология медицинских ошибок и инцидентов в неотложной медицине. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2022;11(2):301–316. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-301-316>.
Voskanyan YuE. Epidemiology of medical errors and incidents in emergency medicine. *Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2022;11(2):301–316. (In Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2022-11-2-301-316>.
- Шайтор ВМ (ред.). *Скорая и неотложная медицинская помощь детям*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 672 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970459478.html>.
- Варламова ТА, Гохберг ЛМ, Озерова ОК, Портнягина ОН, Шкалева ЕВ, Шугаль НБ. *Образование в цифрах – 2023*. М.: ИСИЭЗ ВШЭ; 2023. 132 с. <https://doi.org/10.17323/978-5-7598-3004-7>.
- Dursun A, Özsoylu S, Emeklioğlu B, Akyıldız BN. Evaluating the basic life support knowledge among schoolteachers: A cross-sectional survey in Kayseri, Turkey. *Türk J Pediatr*. 2018;60(6):702–708. <https://doi.org/10.24953/turkipej.2018.06.011>.
- Дежурный ЛИ, Биркун АА, Закурдаева АЮ. Нормативно-правовое регулирование оказания первой помощи при остановке сердца педагогическими работниками в Российской Федерации. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(1):425–445. Режим доступа: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=596>.
- Dezhurnyj LI, Birkun AA, Zakurdaeva AY. Regulatory and legal regulation of first aid in cardiac arrest by teaching staff in the Russian Federation. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(1):425–445. (In Russ.) Available at: <https://healthproblem.ru/ru/magazines?text=596>.
- Вербовой ДН, Багненко СФ, Бояринцева ВВ, Пасько ВГ (ред.). *Руководство по скорой медицинской помощи при острых заболеваниях, травмах, отравлениях*. М., СПб.: Фолиант; 2020. 228 с. Режим доступа: <https://www.iprbookshop.ru/90219.html>.
- Геккиева АД. *Скорая и неотложная помощь. Общие вопросы реаниматологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 128 с.
- Берчанский КА. Правовое регулирование первой помощи и уголовной ответственности за ее неоказание. *Актуальные проблемы российского права*. 2022;17(4):86–101. <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2022.137.4.086-101>.
- Berchansky KA. Legal regulation of first aid and criminal liability for failure to provide it. *Actual Problems of Russian Law*. 2022;17(4):86–101. (In Russ.) <https://doi.org/10.17803/1994-1471.2022.137.4.086-101>.
- Закурдаева АЮ, Дежурный ЛИ, Колодкин АА. Расширенная первая помощь: перспективы и проблемы нормативно-правового регулирования. *Медицина катастроф*. 2021;(4):32–36. <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-4-32-36>.
Zakurdaeva AY, Dezhurnyj LI, Kolodkin AA. Extended first aid: Perspectives and challenges of regulatory and legal framework. *Meditina katastrof*. 2021;(4):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2021-4-32-36>.
- Ревнова МО (ред.). *Оказание неотложной медицинской помощи детям на амбулаторно-поликлиническом этапе*. СПб.: СПбГПМУ; 2023. 40 с.
- Косова ЕА, Редкокош КИ, Биркун АА. Концепция многофункционального сервиса первой помощи на основе контент-анализа общедоступных веб-ресурсов. *Врач и информационные технологии*. 2023;(2):42–57. https://doi.org/10.25881/18110193_2023_2_42.
- Kosova EA, Redkokosh KI, Birkun AA. The concept of a multifunctional first aid service based on content analysis of publicly available web resources. *Vrach i Informatsionnye Tekhnologii*. 2023;(2):42–57. (In Russ.) https://doi.org/10.25881/18110193_2023_2_42.
- Дежурный ЛИ, Гуменюк СА, Закиров РР, Максимов ДА, Трофименко АВ. Первая помощь в Российской Федерации. Последние изменения и ближайшие перспективы. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;(3):15–22. <https://doi.org/10.26269/4q8v-ym04>.
Dezhurnyj LI, Gumenyuk SA, Zakirov RR, Maksimov DA, Trofimenko AV. First aid in the Russian Federation. Recent changes and immediate prospects. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;(3):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26269/4q8v-ym04>.
- Биркун АА, Фролова ЛП. Текущий статус обучения педагогических работников оказанию первой помощи при остановке сердца. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022;66(4):320–328. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-4-320-328>.
- Birkun AA, Frolova LP. The current status of teaching staff training in first aid in cardiac arrest. *Zdravoookhranenie Rossiiskoi Federatsii*. 2022;66(4):320–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-4-320-328>.
- Орел ВИ, Ким АВ, Меньшкова ИВ, Гурьева НА, Шарафутдинова ЛЛ. Актуальные проблемы школьной медицины. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(1):15–27. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/4078>.
- Orel VI, Kim AV, Men'shakova IV, Gur'eva NA, Sharafutdinova LL. Actual problems of school medicine. *Medicine and Health Care Organization*. 2022;7(1):15–27. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/medorg/article/view/4078>.
- Жданова ЛА, Бобошко ИЕ, Шишова АВ, Ким АВ. Организация профилактической работы детской поликлиники: анализ нормативной базы, проблемы, пути решения. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(3):28–35. <https://doi.org/10.56871/1486.2022.22.85.004>.
Zhdanova LA, Boboshko IE, Shishova AV, Kim AV. Organization of preventive work of a children's polyclinic: analysis of the regulatory framework, problems, solutions. *Medicine and Health Care Organization*. 2022;7(3):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/1486.2022.22.85.004>.
- Колтунцева ИВ, Сахно ЛВ, Баирова СВ, Мишкина ТВ. *Медицинское наблюдение детей в образовательных учреждениях*. СПб.: СПбГПМУ; 2020. 40 с. Режим доступа: <https://e.twirpx.link/file/3373604>.
- Полушин ЮС (ред.). *Основы анестезиологии и реаниматологии*. 2-е изд., доп. и испр. СПб.: Эко-Вектор; 2020. 629 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01010311498>.
- Иванов ДО, Сайганова СА, Александрович ЮС, Шайтор ВМ (ред.). *Консультант за 5 минут. Неотложная педиатрия. Доказательная медицина*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. 848 с.
- Ревна МО (ред.). *Поликлиническая педиатрия*. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Мед Лит; 2023. 471 с.
- Куракбаев ЕБ, Турдалиева БС. Шкала педиатрических ранних предупреждающих знаков (pews) клинического ухудшения. *Анестезиология и реаниматология Казахстана*. 2023;20(1-2):57–58.
Kurakbaev EB, Turdalieva BS. Scale of pediatric early warning signs (pews) of clinical deterioration. *Anesthesiology and Intensive Care in Kazakhstan*. 2023;20(1-2):57–58. (In Russ.)
- Макаров ЛМ, Комолятова ВН (ред.). *Внезапная сердечная смерть у детей, подростков и молодых лиц*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2021. 472 с.
- Шайтор ВМ, Емельянова АВ, Ежова ОЛ, Шайтор ДИ, Штернлихт КВ, Сафронова АИ, Сивенков ПЮ. Диагностические ошибки на этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи детям. *Скорая медицинская помощь*. 2024;25(1):76–81. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2024-25-1-76-81>.
- Shaitor VM, Yemelyanova AV, Yezhova OL, Shaitor DI, Sternlicht KV, Safronova AI, Sivenkov PYu. Diagnostic errors at the stage of providing emergency and emergency medical care to children. *Emergency Medical Care*. 2024;25(1):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2024-25-1-76-81>.
- Горелик АЛ, Карасева ОВ, Уткина КЕ. История и современные тенденции в лечении травмы селезенки у детей. *Детская хирургия*. 2021;25(1):29–36. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2021-25-1-29-36>.
Gorelik AL, Karaseva OV, Utkina KE. History and current trends in the treatment of spleen injury in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2021;25(1):29–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2021-25-1-29-36>.
- Муталова ЗЖ, Алимова ХП, Шарипов ВХ. Частота и динамика сочетанных травм у детей в Узбекистане в период с 1995 по 2015 г. *Скорая медицинская помощь*. 2018;19(1):59–66. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-1-59-66>.
Musalova ZZh, Alimova HP, Sharipova VH. Prevalence and character of polytraumatic injuries in children in uzbekistan from 1995 to 2015. *Emergency Medical Care*. 2018;19(1):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2018-19-1-59-66>.
- Буллатов СА, Антонов АМ. Догоспитальная помощь: скрытая угроза жизни, которая может стать фатальной для ребенка, попавшего в дорожно-транспортное происшествие. *Скорая медицинская помощь*. 2020;21(2):15–18. <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-15-18>.
Bulatov SA, Antonov AM. Pre-hospital first aid: real risk to life, which can give fatal exit for a child in a traffic accident. *Emergency Medical Care*. 2020;21(2):15–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2072-6716-2020-21-2-15-18>.
- Синица НС, Кравцов СА, Агаларян АХ, Обухов СЮ, Малев ВА. Некоторые проблемы лечения политравмы у детей. *Политравма*. 2017;(4):59–66. Режим доступа: <https://mine-med.ru/archive/polytrauma/polytrauma%204.17-min.pdf>.
Sinititsa NS, Kravtsov SA, Agalaryan AH, Obukhov SYu, Malev VA. Some problems of treatment of polytrauma in children. *Polytrauma*. 2017;(4):59–66. (In Russ.) Available at: <https://mine-med.ru/archive/polytrauma/polytrauma%204.17-min.pdf>.
- Скрипченко НВ, Вильниц АА, Егорова ЕС, Скрипченко ЕЮ, Климин АВ, Войтенков ВВ и др. Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):287. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/447>.
Skripchenko NV, Vilnits AA, Egorova ES, Skripchenko EYu, Klimkin AV, Voitenkov VB et al. Pediatric neuroinfection emergencies. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):287. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/447>.
- Хаббаева АВ, Васильева ЕИ, Омолоева ТС, Архипова СВ. Частота выявления несчастных случаев среди детей разных возрастных групп. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):326. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/486/416>.

- Khabaeva AV, Vasilyeva EI, Omoloeva TS, Arkhipova SV. The frequency of detection of accidents among children of different age groups. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):326. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/486/416>.
29. Антонова ДА, Васильева ЕИ, Степанова НМ, Горбунова ЛГ. Укушенные травмы детей и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):47. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/210>. Antonova DA, Vasilyeva EI, Stepanova NM, Gorbunova LG. Bite wounds in children and adolescents. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):47. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/210>.
 30. Карлова НА, Задвернюк АС, Разумовский АЮ. Удаление инородных тел верхних отделов желудочно-кишечного тракта (обзор литературы). *Детская хирургия*. 2022;26(2):96–101. <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2022-26-2-96-101>. Karlova NA, Zadvernyuk AS, Razumovsky AY. Extraction of foreign bodies from the upper gastrointestinal tract (a literature review). *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2022;26(2):96–101. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.55308/1560-9510-2022-26-2-96-101>.
 31. Шаповалов КА, Шаповалова ЛА. Химические ожоги. Особенности методики обучения первой помощи детей, школьников и подростков. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):343. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/503>. Shapovalov KA, Shapovalova LA. Chemical burns. Features of the didactics of teaching first aid to children, schoolchildren and adolescents. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):343. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/503>.
 32. Чолоян СБ, Павловская ОГ, Екимов АК, Шеенкова МВ, Трикоменас НН, Дмитриева ИВ, Байгазина ЕН. Современные подходы к анализу оказания неотложной медицинской помощи детям. *Менеджер здравоохранения*. 2019;9(9):9–22. Режим доступа: <https://www.idmz.ru/jurnali/menedger-zdravooxraneniya/2019/9/sovremennye-podkhody-k-analizu-okazaniia-neotlozhnoi-meditsinskoi-pomoshchi-detiim>. Choloyan SB, Pavlovskaya OG, Ekimov AK, Sheenkova MV, Tricomenas NN, Dmitrieva IV, Baigazina EN. Modern approaches to the analysis of emergency medical care for children. *Manager Zdravooxraneniya*. 2019;9(9):9–22. (In Russ.) Available at: <https://www.idmz.ru/jurnali/menedger-zdravooxraneniya/2019/9/sovremennye-podkhody-k-analizu-okazaniia-neotlozhnoi-meditsinskoi-pomoshchi-detiim>.
 33. Демьянова ОВ, Липачева ПП, Шаехов МР. Зарубежный и отечественный опыт организации и стандартизации скорой медицинской помощи. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2019;5(6):35–44. <https://doi.org/10.26347/1607-2502201905-06035-044>. Demyanova OV, Lipacheva PP, Shaekhov MR. Foreign and domestic experience of organizing and standardising emergency medical service. *Health Care Standardization Problems*. 2019;5(6):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.26347/1607-2502201905-06035-044>.
 34. Орел ВИ, Ким АВ, Катаева ИС, Сочкова ЛВ, Шарифутдинова ЛЛ, Гурьева НА, Смирнова ВИ. Актуальные проблемы нормативно-правового регулирования первичной медико-социальной помощи. *Медицина и организация здравоохранения*. 2022;7(4):4–17. <https://doi.org/10.56871/MHCO.2022.82.36.001>. Orel VI, Kim AV, Kataeva IS, Suchkova LV, Sharafutdinova LL, Guryeva NA, Smirnova VI. Actual problems of regulatory regulation of primary medical and social care. *Medicine and Health Care Organization*. 2022;7(4):4–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/MHCO.2022.82.36.001>.
 35. Сахно ЛВ, Дубовая ЕГ, Колтунцева ИВ, Емельянова АВ, Макарова ЕЮ. Правовые аспекты, обязанности и возможности оказания экстренной медицинской помощи участковым педиатром на дому у пациента. *Медицинский совет*. 2023;17(17):54–59. <https://doi.org/10.21518/ms2023-274>. Sakhno LV, Dubovaya EG, Koltunceva IV, Emel'yanova AV, Makarova EYu. Legal aspects, responsibilities and possibilities of providing emergency medical care by a district pediatrician at the patient's home. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-274>.
 36. Похиленко АЮ, Кашеева КА. Газлайтинг как форма психологического давления в медицине. В: Милушкина ОЮ, Колсанова АВ (ред.). *Сборник статей III Всероссийского и II Международного конкурса молодых ученых «Гигиеническая наука – путь к здоровью населения»*. Самара; 2020. С. 147–153. Режим доступа: https://samsmu.ru/files/news/2020/1503/gigiena_sbornik.pdf. Poxilenko AY, Kaseeva KA. Gaslighting as a form of psychological pressure in medicine. В: Милушкина ОЮ, Колсанова АВ (ред.). *Сборник статей III Всероссийского и II Международного конкурса молодых ученых «Гигиеническая наука – путь к здоровью населения»*. Самара; 2020. С. 147–153. Режим доступа: https://samsmu.ru/files/news/2020/1503/gigiena_sbornik.pdf.
 37. Сарикс С. Газлайтинг: как распознать эмоциональное насилие и вырваться на свободу из токсичных отношений и манипуляций. Ростов н/Д: Феникс; 2021. 299 с.
 38. Хазизулин ВБ. Субъект ненадлежащей медицинской помощи и его криминалистическое значение. *Криминалист*. 2024;1(1):109–114. Режим доступа: <https://www.procuror.spb.ru/doc/k46.pdf>. Khazizulin VB. The subject of improper medical care and its forensic significance. *Criminalist*. 2024;1(1):109–114. (In Russ.) Available at: <https://www.procuror.spb.ru/doc/k46.pdf>.

Вклад авторов. Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors. All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Сахно Лариса Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; lvs_doc@mail.ru

Дубовая Елена Геннадьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Северо-Западный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; elena-dubov@yandex.ru

Колтунцева Инна Викторовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; koltunceva@yandex.ru

Байрова Светлана Вадимовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; svabar@mail.ru

Емельянова Анна Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; aemelmanova24@gmail.com

Information about the authors:

Larisa V. Sakhno, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; lvs_doc@mail.ru

Elena G. Dubovaia, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy, Rheumatology, Examination of Temporary Disability and Quality of Medical Care named after E.E. Eichwald, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; elena-dubov@yandex.ru

Inna V. Koltunceva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; koltunceva@yandex.ru

Svetlana V. Bairova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; svabar@mail.ru

Anna V. Emeljanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; aemelmanova24@gmail.com

Проблема поздней диагностики болезни Кавасаки: описание серии из 19 случаев

И.Я. Лутфуллин^{1,2✉}, lutfullin@list.ru, А.И. Сафина¹, М.М. Садыков^{2,3}, М.О. Аскарова³, В.С. Филатов⁴, О.В. Шарипова³, К.А. Макарова³, С.Ю. Юмашева³, Е.А. Кузьмина³, Э.И. Удачина³, М.А. Даминова^{1,5}, Э.Л. Рашитова⁶, М.М. Костик⁷

¹ Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

² Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

³ Городская детская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

⁴ Управление здравоохранения по г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420015, Россия, Казань, ул. Максима Горького, д. 14

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1

⁶ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Резюме

Введение. Болезнь Кавасаки (БК) – первая по частоте причина приобретенных заболеваний сердца у детей. Диагностика БК основана на клинических проявлениях заболевания, однако ряд его особенностей и низкая информированность врачей могут затруднять диагностику.

Цель. Изучить эпидемиологические показатели, маршрутизацию пациента и клинико-лабораторные особенности течения болезни Кавасаки у детей, госпитализированных в Городскую детскую больницу №1 г. Казани с данным диагнозом в период 2015–2022 гг.

Материалы и методы. Проведено эмпирическое описание серии случаев пациентов на группе из 19 детей, госпитализированных с диагнозом полной формы БК.

Результаты и обсуждение. Были выявлены поздние сроки установления диагноза ($14,4 \pm 7,3$ дня) и введения внутривенного иммуноглобулина в дозе 2 г/кг веса ($16,1 \pm 7,9$ дня, мода показателя – 13-й день), а также большой процент обнаружения коронарных аномалий в изучаемой группе (68%, $n = 13$) и резидуальных коронарных аномалий при выписке (32%, $n = 6$). Направительный диагноз был верен лишь в 21% случаев, чаще всего на догоспитальном этапе устанавливался диагноз инфекционного заболевания и в 79% случаев назначались противомикробные препараты. На догоспитальном этапе у пациентов выявлялись сыпной синдром (84%), изменение слизистых рта (74%) и конъюнктивит (63%). Лабораторные отклонения у всех пациентов до госпитализации имели типичный для болезни Кавасаки характер: ускорение скорости оседания эритроцитов ($41,4 \pm 14,3$ мм/ч), повышение С-реактивного белка ($98,2 \pm 47,6$ мг/л), лейкоцитоз ($23,0 \pm 8,4 \times 10^9$ /л), снижение гемоглобина ($100,0 \pm 8,9$ г/л) и тромбоцитоз ($630,6 \pm 215,5 \times 10^9$ /л).

Выводы. В исследование вошли только дети с полной формой БК, следовательно, наиболее вероятной причиной позднего диагноза является низкий уровень информированности о критериях заболевания у врачей неревматологического профиля. Требуется проведение образовательных мероприятий среди педиатров, инфекционистов, врачей общей практики для повышения настороженности с целью ранней диагностики БК.

Ключевые слова: болезнь Кавасаки, васкулит, поздняя диагностика, внутривенный иммуноглобулин, коронарит

Для цитирования: Лутфуллин ИЯ, Сафина АИ, Садыков ММ, Аскарова МО, Филатов ВС, Шарипова ОВ, Макарова КА, Юмашева СЮ, Кузьмина ЕА, Удачина ЭИ, Даминова МА, Рашитова ЭЛ, Костик ММ. Проблема поздней диагностики болезни Кавасаки: описание серии из 19 случаев. *Медицинский совет.* 2025;19(1):238–245. <https://doi.org/10.21518/ms2025-038>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The problem of late diagnosis of Kawasaki disease: description of a series of 19 cases

Ildus Ya. Lutfullin^{1,2✉}, lutfullin@list.ru, Asiya I. Safina¹, Marat M. Sadykov^{2,3}, Marina O. Askarova³, Vladimir S. Filatov⁴, Olga V. Sharipova³, Ksenia A. Makarova³, Svetlana Yu. Yumasheva³, Elena A. Kuzmina³, Elina I. Udachina³, Maria A. Daminova^{1,5}, Elina L. Rashitova⁶, Mikhail M. Kostik⁷

¹ Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

³ City Children's Hospital No. 1; 125a, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia

⁴ Department of Health in Kazan of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 14, Maxim Gorky St., Kazan, 420015, Russia

⁵ Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia

⁶ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117198, Russia

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Lithuanian St., St Petersburg, 194100, Russia

Abstract

Introduction. Kawasaki disease (KD) is the most common cause of acquired heart disease in children. Diagnosis of CD is based on the clinical manifestations of the disease, however, a number of its features and low awareness of doctors can make diagnosis difficult.

Aim. To study epidemiological indicators, patient routing and clinical and laboratory features of the course of Kawasaki disease in children hospitalized at the City Children's Hospital No. 1 of Kazan with this diagnosis in the period 2015–2022.

Materials and methods. An empirical description of a patient case series was conducted on a group of 19 children hospitalized with a diagnosis of full-blown CD.

Results and discussion. Late periods of diagnosis were identified (14.4 ± 7.3 days) and administration of intravenous immunoglobulin at a dose of 2 g/kg body weight (16.1 ± 7.9 days, the mode of the indicator was the 13th day), as well as a large percentage detection of coronary anomalies in the study group (68%, $n = 13$) and residual coronary anomalies at discharge (32%, $n = 6$). The referral diagnosis was correct only in 21% of cases; most often, the diagnosis of an infectious disease was made at the pre-hospital stage and in 79% of cases antimicrobial drugs were prescribed. At the prehospital stage, patients were diagnosed with rash syndrome (84%), changes in the oral mucosa (74%) and conjunctivitis (63%). Laboratory abnormalities in all patients before hospitalization were typical for Kawasaki disease: accelerated erythrocyte sedimentation rate (41.4 ± 14.3 mm/hour), increased C-reactive protein (98.2 ± 47.6 mg/l), leukocytosis ($23.0 \pm 8.4 \times 10^9/l$), decreased hemoglobin (100.0 ± 8.9 g/l) and thrombocytosis ($630.6 \pm 215.5 \times 10^9/l$).

Conclusions. The study included only children with the full form of CD; therefore, the most likely reason for the late diagnosis is the low level of awareness of the disease criteria among non-rheumatological doctors. It is required to conduct educational activities among pediatricians, infectious disease specialists, and general practitioners to increase alertness for the purpose of early diagnosis of CD.

Keywords: Kawasaki disease, vasculitis, late diagnosis, intravenous immunoglobulin, coronary disease

For citation: Lutfullin IYa, Safina AI, Sadykov MM, Askarova MO, Filatov VS, Sharipova OV, Makarova KA, Yumasheva SYu, Kuzmina EA, Udachina EI, Daminova MA, Rashitova EL, Kostik MM. The problem of late diagnosis of Kawasaki disease: Description of a series of 19 cases. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(1):238–245. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-038>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Кавасаки – второй по частоте васкулит детского возраста и первая по значимости причина приобретенных заболеваний сердца у детей [1, 2]. Это системный васкулит неизвестной этиологии, поражающий артерии среднего калибра. Патологические процессы могут вовлекать разные органы и ткани, однако долгосрочные последствия чаще возникают в коронарных артериях.

Диагностика болезни Кавасаки основана на клинических проявлениях заболевания. Выделяют «входной» критерий – лихорадка 5 дней и более, а также 5 основных синдромов, не менее 4 из которых должны наблюдаться у пациента с полной формой болезни Кавасаки: изменения слизистых губ и ротовой полости, изменения кожи кистей и стоп, конъюнктивит, шейная лимфаденопатия, сыпь.

Критерии болезни Кавасаки, согласно рекомендациям Американской коллегии ревматологов и Фонда васкулитов 2021 г. [3], представлены так:

Фебрильная лихорадка продолжительностью пять дней и больше при отсутствии других причин и с наличием хотя бы четырех клинических проявлений из пяти:

- двусторонняя инъекция бульбарной конъюнктивы без экссудата;
- красные растрескавшиеся губы, малиновый язык и/или эритема слизистой оболочки полости рта и глотки;
- эритема и отек кистей и стоп (в остром периоде) и/или десквамация околонугтевой области (в подостром периоде);

■ пятнисто-папулезная, диффузная эритродермия или эритематозная полиморфная сыпь;

■ лимфаденопатия шеи (хотя бы один лимфоузел более 1,5 см в диаметре), чаще односторонняя.

Диагноз может быть поставлен на 5-й день лихорадки при наличии более 4 клинических синдромов. Также требуется исключение любых других причин заболевания (диагноз исключения). Вышеперечисленные симптомы чаще возникают циклически (неодновременно), что затрудняет диагностику и часто наталкивает врача на ошибочное заключение о течении у ребенка инфекционного заболевания. Важно отметить также, что существует большое количество прочих синдромов, возможных при болезни Кавасаки, но не входящих в критерии диагноза, таких как абдоминальный синдром (рвота, диарея), мочевого синдром, повышение уровня печеночных трансаминаз, неврологические проявления, респираторный синдром, суставной синдром и пр. [3].

Эпидемиология болезни Кавасаки имеет выраженную этническую и географическую изменчивость: наиболее высокие уровни заболевания регистрируются в Юго-Восточной Азии (Япония – 308 случаев на 100 000 детей младше 5 лет в год), гораздо более низкие уровни в других странах (Финляндия – 11,4; Чили – 10,4; Израиль – 2,03 в той же единице измерения) [4]. С начала 2000-х годов отмечается рост заболеваемости болезнью Кавасаки, природа которой остается неясной и может быть связана как с истинным ростом заболеваемости, так

и с совершенствованием диагностики [5], в т. ч. в некоторых регионах Российской Федерации [6]. Примечательно, что в период пандемии COVID-19 регистрировалось снижение заболеваемости болезни Kawasaki [7, 8]. Крупные эпидемиологические исследования, посвященные распространенности болезни Kawasaki в Российской Федерации, отсутствуют, ориентировочный уровень заболеваемости – 6,6 случаев на 100 000 детского населения младше 5 лет в год [5, 9]. Имеются предположения о гиподиагностике болезни Kawasaki [10, 11], т. к. заболевание является самоограничивающимся и может завершиться выздоровлением без установленного диагноза.

Решающее значение в оптимизации результатов лечения детей с болезнью Kawasaki имеет ранняя диагностика. Отсроченное начало лечения (позже 7–10-го дня болезни) внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) ассоциировано с более высоким риском формирования коронарных аневризм [12], что может привести к последующей коронарной окклюзии и ишемии миокарда. Решение проблемы поздней диагностики болезни Kawasaki требует уточнения особенностей эпидемиологии, течения болезни, сроков диагностики и начала лечения заболевания в условиях реальной клинической практики.

Цель исследования – изучить эпидемиологические показатели, маршрутизацию пациента и клинико-лабораторные особенности течения болезни Kawasaki у детей, госпитализированных в ГАУЗ «Городская детская больница №1» г. Казани (ГДБ №1 г. Казани) с данным диагнозом в период с 2015 по 2022 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование является эмпирическим описанием серии случаев пациентов. ГДБ №1 г. Казани – лечебно-профилактическое учреждение II уровня (согласно территориальной Программе государственных гарантий), включающее в себя стационар мощностью 204 коек. В анализ вошли дети, госпитализированные с полной формой болезни Kawasaki в период с 2015 по 2022 г., которые получали лечение в этой больнице и не были переведены в другие медицинские учреждения. Были изучены демографические, анамнестические и клинико-лабораторные

данные пациентов, проведен статистический анализ методами описательной статистики.

Подготовка к работе первичных данных и расчеты проводились в среде пакета статистических программ Microsoft Excel и Biostat. Для оценки количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента, критерий Манна – Уитни (для малых групп). Для данных, имеющих нечисловую природу, вычислялась мода (Mo). Рассчитывали средние величины (M), стандартное отклонение (σ). Критический уровень значимости (p) принимали за 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

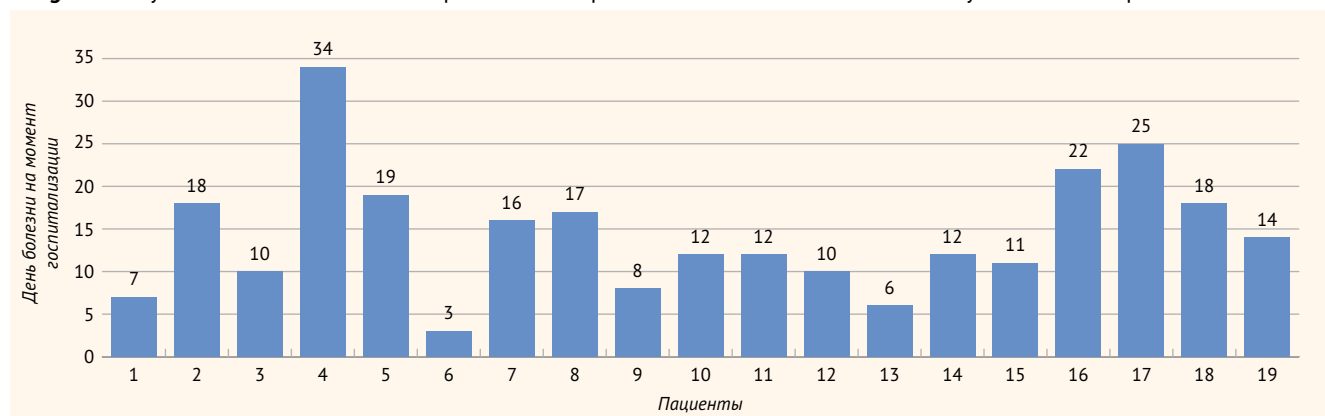
В указанный период в больницу было госпитализировано 19 детей с полной формой болезни Kawasaki. Средний возраст пациентов составил $30,8 \pm 17,1$ мес., мальчики 53%. Оба родителя были татарами у 42% (n = 8) детей, русскими – у 37% (n = 7) детей, еще 21% (n = 4) детей происходили из смешанных татарско-русских семей.

Дебют заболевания состоялся в холодное время года (октябрь – март) в 58% случаев (n = 11). Пациенты были госпитализированы на $14,4 \pm 7,3$ день болезни (Mo = 12 дней), разброс значений составил от 3-го до 34-го дня болезни (рис. 1). Длительность лихорадки до госпитализации составляла $10,8 \pm 6,5$ дня (Mo = 7 дней).

Направительный диагноз «Болезнь Kawasaki» был только у 21% (n = 4) пациентов. Наиболее часто составляемыми диагнозами в период до госпитализации в ГДБ №1 г. Казани были инфекционные маски заболевания (табл. 1). В 74% случаев (n = 14) пациенты были госпитализированы переводом из стационара, не оказывающего медицинскую помощь по профилю «Ревматология». Часть пациентов была госпитализирована самообращением или без направительного диагноза.

Наиболее часто на этапе до госпитализации в ГДБ №1 г. Казани пациенты получали антибиотикотерапию (84%, n = 16), системные глюкокортикоиды (32%, n = 6), противовирусные препараты (32%, n = 6), инфузионную терапию (37%, n = 7), антигистаминные препараты (21%, n = 4). Следует обратить внимание, что 21% (n = 4) пациентов получили внутривенный иммуноглобулин в низкой дозе (всегда менее 0,2 г на кг веса).

- **Рисунок 1.** День болезни на момент госпитализации пациентов с болезнью Kawasaki в ГДБ №1 г. Казани
- **Figure 1.** Day of illness at the time of hospitalization of patients with Kawasaki disease in City Children's Hospital No. 1 of Kazan



- **Таблица 1.** Направительные диагнозы пациентов, госпитализированных с полной формой болезни Kawasaki в ГДБ №1 г. Казани
- **Table 1.** Referral diagnoses of patients hospitalized with the full form of Kawasaki disease in City Children's Hospital № 1 of Kazan

Пациент	Диагноз
1	Болезнь Kawasaki, лихорадочная стадия
2	Миокардит?
3	ОРВИ. Стадия реконвалесценции. Инфекция неуточненной этиологии. О. бронхит. Абдоминальный синдром. Ревматоидный артрит? Субсепсис Вислера – Фанкони
4	Крапивница аллергическая. Острый конъюнктивит. Острая кишечная инфекция. ОРВИ
5	Аденовирусная инфекция. Острый пиелонефрит
6	Болезнь Kawasaki?
7	Лакунарная ангина, средней степени тяжести. ОРВИ, фаринготрахеит, средней степени тяжести
8	Герпесвирусная инфекция, тонзиллофарингит, экзантема, обусловленная ВГЧ 6-го типа, средней степени тяжести. Вирусная диарея
9	Энтеровирусная инфекция? Скарлатина? Синдром Kawasaki?
10	Болезнь Kawasaki?
11	Данных о предшествующих диагнозах нет
12	Данных о предшествующих диагнозах нет
13	Самообращение
14	МСВС. Атопический дерматит, младенческая форма, период обострения
15	Герпесвирусная инфекция, обусловленная ВГЧ 6-го типа, тонзиллофарингит средней степени тяжести. Шейный лимфаденит. Kawasaki-подобный синдром?
16	Данных о предшествующих диагнозах нет
17	ОРВИ
18	Данных о предшествующих диагнозах нет
19	Данных о предшествующих диагнозах нет

Среди назначаемых препаратов также были противогрибковые (5%, $n = 1$), внутримышечный человеческий иммуноглобулин (5%, $n = 1$), гемостатические препараты (10%, $n = 2$), пробиотики (10%, $n = 2$), урсодезоксихолиевая кислота (5%, $n = 1$), муколитик и бронходилататор (5%, $n = 1$), фитотерапия и местные антисептики (5%, $n = 1$). Терапия, назначенная до госпитализации в ГДБ №1 г. Казани, всегда была малоэффективна.

Все пациенты лихорадили более 5 дней, пиковый уровень лихорадки в среднем был $39,5 \pm 0,6$ °C. На этапе до госпитализации лимфаденопатия зафиксирована у 37% ($n = 7$) пациентов, сыпь – у 84% ($n = 16$), изменение слизистых рта – у 74% ($n = 14$), конъюнктивит – у 63% ($n = 12$), изменение кожи конечностей – у 47% ($n = 9$). Также у 37% ($n = 7$) пациентов задокументирован абдоминальный синдром в виде рвоты или диареи.

При госпитализации в ГДБ №1 г. Казани состояние 26% ($n = 5$) пациентов было оценено как тяжелое, у остальных детей – как среднетяжелое. На момент госпитализации продолжали лихорадить 32% ($n = 6$) детей. Лимфаденопатия зафиксирована у 42% ($n = 8$) пациентов, сыпь – у 42% ($n = 8$), изменение слизистых рта – у 53% ($n = 10$), конъюнктивит у – 47% ($n = 9$), изменение кожи конечностей – у 47% ($n = 9$). У 10% ($n = 2$) пациентов сохранялся абдоминальный синдром в виде рвоты. По совокупности симптомов (на момент осмотра или в анамнезе) при

госпитализации все пациенты укладывались в критерии полной формы болезни Kawasaki.

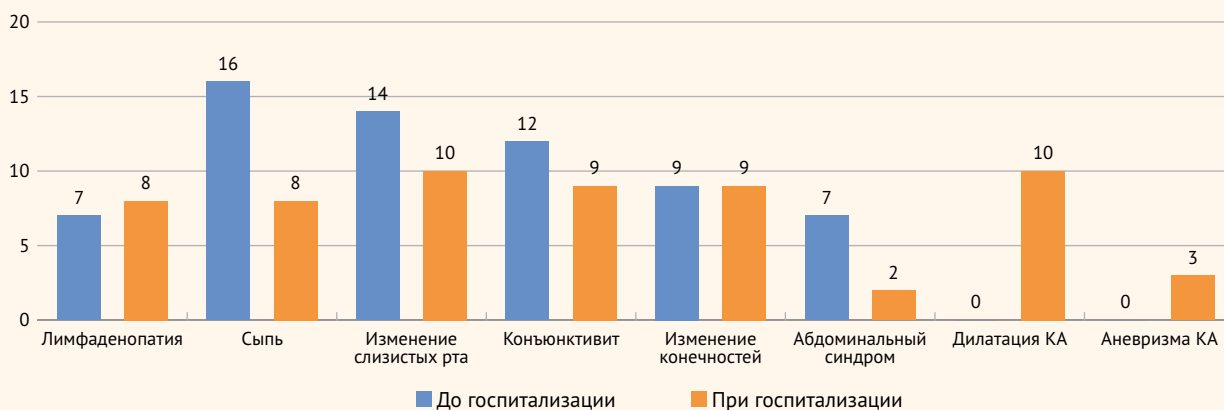
Коронарные аномалии на момент госпитализации диагностированы у 68% ($n = 13$) пациентов: в 53% ($n = 10$) случаев в виде дилатации коронарной артерии, а в 16% ($n = 3$) случаев – в виде сформированной аневризмы (рис. 2). Клинических или инструментальных признаков (электрокардиографических или эхокардиоскопических) ишемического синдрома не было обнаружено ни у одного пациента. Оценка поражения коронарного русла проводилась согласно действующим рекомендациям [13].

Лабораторные отклонения, выявленные у пациентов, были типичными для болезни Kawasaki. Как на этапе до госпитализации, так и при госпитализации у всех пациентов отмечалось ускорение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), лейкоцитоз, тромбоцитоз и анемия легкой степени (табл. 2).

Терапию ВВИГ в дозе 2 г/кг получили все пациенты, время до начала терапии составило $16,1 \pm 7,9$ дня болезни (Мо = 13-й день). Повторный курс ВВИГ потребовался 1 пациенту на 13-й день болезни в связи с продолжением лихорадки (первое введение было на 7-й день болезни). Введение ВВИГ до 10-го дня болезни состоялось лишь у 16% ($n = 4$) пациентов.

Пациенты получили аспирин в противовоспалительной дозе 80 мг/кг вплоть до завершения лихорадки (42%, $n = 8$,

- **Рисунок 2.** Основные клинические синдромы болезни Kawasaki и коронарные аномалии на этапе до госпитализации и при госпитализации в ГДБ №1 г. Казани (количество детей с указанным синдромом, n)
- **Figure 2.** The main clinical syndromes of Kawasaki disease and coronary anomalies at the stage before hospitalization and during hospitalization in City Children's Hospital No. 1 of Kazan (number of children with the specified syndrome, n)



- **Таблица 2.** Лабораторные синдромы на этапе до госпитализации и при госпитализации в ГДБ №1 г. Казани ($M \pm \sigma$)
- **Table 2.** Laboratory syndromes at the stage before hospitalization and during hospitalization in City Children's Hospital No. 1 of Kazan ($M \pm \sigma$).

Параметр	До госпитализации	При госпитализации
СО ₂ , мм/ч (норма – менее 12 мм/ч)	41,4 ± 14,3	48,1 ± 13,6
СРБ, мг/л (норма – менее 5 мг/л)	98,2 ± 47,6	33,1 ± 42,6
Лейкоциты, 10 ⁹ /л (норма – менее 13 × 10 ⁹ /л)	23,0 ± 8,4	18,2 ± 8,3
Тромбоциты, 10 ⁹ /л (норма – менее 390 × 10 ⁹ /л)	630,6 ± 215,5	637,6 ± 193,0
Гемоглобин, г/л (норма – более 110 г/л)	100,0 ± 8,9	99,4 ± 6,2

курсом $7,5 \pm 5,7$ дня); все пациенты также получили аспирин в дезагрегантной дозе 5 мг/кг не менее 6 нед. (в т. ч. после завершения противовоспалительной дозы).

Системные глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 2 мг/кг) получили 21% ($n = 4$) пациентов, т. к. относились к группе высокого риска формирования аневризм (у всех размер одной из коронарных артерий был более 2,5 Z-score) согласно критериям Американской коллегии ревматологов 2021 г. Длительность лечения полной дозой составила $7,75 \pm 5,5$ дня с последующей постепенной отменой.

Состояние пациентов при выписке было оценено как «с улучшением» у 84% ($n = 16$), оставшиеся были выписаны без улучшения. У 32% ($n = 6$) на момент выписки сохранялись коронарные аномалии в виде аневризмы (16%, $n = 3$) или дилатации (16%, $n = 3$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Болезнь Kawasaki – самоограничивающееся заболевание неизвестной этиологии, которое протекает с симптомами острого воспаления в среднем 12 дней [2] и может привести к развитию осложнений, важнейшим

из которых являются коронарные аномалии. Заболевание имеет низкий уровень летальности в острый период. Так, из 26 691 пациента, перенесших болезнь Kawasaki с 2011 по 2012 г. в Японии, умерли 4 (летальность 0,015%) [14]. Вместе с тем внезапная смерть от инфаркта миокарда (ИМ) может наступить спустя много лет у детей и взрослых с аневризмами и стенозами коронарных артерий, многие случаи ИМ у молодых людей в настоящее время объясняются недиагностированной в детстве болезнью Kawasaki [15, 16].

Основной мерой профилактики поражения коронарного русла является ранняя диагностика заболевания с последующим введением ВВИГ в дозе 2 г/кг в течение первых 7–10 дней болезни, при этом риск развития аневризм коронарных артерий и всей смертности значительно снижается [12, 13, 17]. Средний срок диагностики заболевания ($14,4 \pm 7,3$ дня), а также средний срок введения ВВИГ ($16,1 \pm 7,9$ дня, $M_o = 13$ -й день) у анализируемой нами когорты пациентов говорят о проблеме поздней диагностики болезни Kawasaki. Вероятно, с этим же связан и большой процент обнаружения коронарных аномалий у наблюдаемых пациентов (68%, $n = 13$), а также большой процент детей с сохраняющимися коронарными аномалиями при выписке, после получения ВВИГ и купирования основных жалоб (32%, $n = 6$). Формирование коронарных аномалий – решающий фактор неблагоприятного катамнеза детей, перенесших болезнь Kawasaki [18]. Имеются исследования пациентов, которым ВВИГ введен в более ранние сроки: из 106 детей, вошедших в исследование [20], ВВИГ был введен 86 (81,1%) пациентам в течение 10 дней и лишь 20 (18,9%) пациентов получили первую дозу ВВИГ позже.

С учетом того что диагноз «болезнь Kawasaki» устанавливается на основании клинической картины, большой интерес представляют именно клинические синдромы, отмечающиеся у пациентов. Течение болезни Kawasaki в анализируемой выборке соответствовало полной форме заболевания с обнаружением не менее 4 основных синдромов из 5, однако при этом направительный диагноз

был верен лишь в 21% случаев. Разная частота обнаружения основных синдромов на догоспитальном этапе и при госпитализации говорит о цикличности течения болезни Kawasaki, когда важные с точки зрения диагностики заболевания проявления исчезают через определенный срок. На этапе до госпитализации наиболее часто документально отражены были сыпной синдром (84%), изменение слизистых рта (74%) и конъюнктивит (63%); более редкая фиксация лимфаденопатии и изменение конечностей может отражать неточность в описании физикальной картины болезни.

Чаще всего на этапе до госпитализации устанавливался диагноз, являющийся инфекционной «маской» болезни Kawasaki, и в 79% случаев назначались противомикробные препараты (антибиотики, противовирусные препараты). Большое количество препаратов разных групп, использованное у изучаемых пациентов, вероятно, свидетельствует о тактической растерянности врача в отсутствии убедительного диагноза.

Лабораторные отклонения, выявленные у пациентов анализируемой группы, также имели типичный характер. Несмотря на отсутствие однозначного лабораторного маркера болезни Kawasaki, неспецифические параклинические отклонения, характеризующие общую воспалительную активность, играют важную роль в постановке диагноза. Нормальные уровни СОЭ, СРБ и тромбоцитов маловероятны после 7-го дня болезни при болезни Kawasaki [2]. Типичной находкой также являются нейтрофильный лейкоцитоз и нормоцитарная, нормохромная анемия легкой степени [19]. Примечательно, что СРБ нормализуется быстрее, чем СОЭ [20], это было также отмечено нами в анализируемой группе пациентов.

Пациенты имели типичный возраст для болезни Kawasaki: чаще всего болеют дети младше 5 лет [21]. Нами не было обнаружено какой-либо убедительной

диспропорции по этническому составу выборки, что может быть связано как с отсутствием какой-либо закономерности, так и с маленьким размером исследуемой выборки. С учетом гораздо более высокой предрасположенности азиатских народов к болезни Kawasaki вопрос о склонности татар к этому заболеванию требует дальнейшего изучения.

ВЫВОДЫ

Проведенное обсервационное исследование на группе пациентов из 19 детей, госпитализированных в ГДБ №1 г. Казани с диагнозом «болезнь Kawasaki», выявило поздние сроки выставления диагноза ($14,4 \pm 7,3$ дня) и введения ВВИГ ($16,1 \pm 7,9$ дня, $M_o = 13$ -й день), а также большой процент обнаружения коронарных аномалий в изучаемой группе (68%, $n = 13$) в острый период болезни, что закономерно сопровождается большим процентом резидуальных коронарных аномалий при выписке (32%, $n = 6$). С учетом того что в исследование вошли только дети с полной формой болезни Kawasaki и типичными лабораторными изменениями, наиболее вероятной причиной позднего диагноза является низкий уровень информированности о критериях заболевания у врачей неревматологического профиля (врачи-педиатры, врачи-инфекционисты, врачи скорой медицинской помощи) как на амбулаторном, так и стационарном звене оказания медицинской помощи детям. Требуется проведение образовательных мероприятий среди врачей указанных специальностей для повышения осведомленности и настороженности с целью ранней диагностики болезни Kawasaki.

Поступила / Received 14.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 12.02.2025
Принята в печать / Accepted 15.02.2025

Список литературы / References

- Younger DS. Epidemiology of the Vasculitides. *Neurol Clin.* 2019;37(2):201–217. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.01.016>.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M et al. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(17):927–999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.
- Gorelik M, Chung SA, Ardalani K, Binstadt BA, Friedman K, Hayward K et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Kawasaki Disease. *Arthritis Care Res.* 2022;74(4):538–548. <https://doi.org/10.1002/acr.24838>.
- Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr.* 2019;62(8):292–296. <https://doi.org/10.3345/kjp.2019.00157>.
- Singh S, Vignesh P, Burgner D. The epidemiology of Kawasaki disease: a global update. *Arch Dis Child.* 2015;100(11):1084–1088. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-307536>.
- Кантемирова МГ, Глазырина АА, Курбанова СХ, Новикова ЮЮ, Коровина ОА, Лапшин АА и др. Современные клинико-эпидемиологические аспекты болезни Kawasaki по данным морозовской детской городской клинической больницы города Москвы. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018;97(4):192–194. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-192-194>. Kantemirova MG, Glazyrina AA, Kurbanova SH, Novikova YuYu, Korovina OA, Lapshin AA et al. Modern clinical and epidemiological aspects of Kawasaki disease according to data of Morozov Children's city clinical hospital of Moscow. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2018;97(4):192–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-4-192-194>.
- Ae R, Makino N, Kuwabara M, Matsubara Y, Kosami K, Sasahara T, Nakamura Y. Incidence of Kawasaki Disease Before and After the COVID-19 Pandemic in Japan: Results of the 26th Nationwide Survey, 2019 to 2020. *JAMA Pediatr.* 2022;176(12):1217. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2022.3756>.
- Phamduy TT, Smith S, Herbst KW, Phamduy PT, Brimacombe M, Hogan AH et al. Kawasaki Disease Hospitalizations in the United States 2016–2020: A Comparison of Before and During the Coronavirus Disease 2019 Era. *Pediatr Infect Dis J.* 2021;40(11):407–412. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003289>.
- Брегель ЛВ, Субботин ВМ, Солдатова ТА, Белозеров ЮМ, Бойко ТВ, Голенецкая ЕС. Эпидемиологические особенности болезни Kawasaki в Иркутской области: Результаты многолетних наблюдений. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2011;90(5):49–53. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=317§ion=3183>.
- Bregel LV, Subbotin VM, Soldatova TA, Belozеров YuM, Boyko TV, Golenetskaya ES. Epidemiological features of Kawasaki disease in the Irkutsk region: Results of long-term observations. *Pediatr iya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2011;90(5):49–53. (In Russ.) Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=317§ion=3183>.
- Лутфуллин ИЯ. Синдром Kawasaki: клинические алгоритмы и проблема гиподиагностики заболевания. *Вестник современной клинической медицины.* 2016;9(2):52–60. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).52-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).52-60). Lutfullin IYa. Kawasaki syndrome: clinical pathways and the problem of underdiagnosis. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(2):52–60. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9\(2\).52-60](https://doi.org/10.20969/VSKM.2016.9(2).52-60).
- Лыскина ГА, Торбяк АВ. Клинические особенности синдрома Kawasaki у детей, заболевших в возрасте до 6 месяцев. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014;59(6):32–39. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-7-8>. Lyskina GA, Torbyak AV. Clinical features of Kawasaki syndrome in infants less than 6 months of age. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.*

- 2014;59(6):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2014-59-6-7-8>.
12. Sabharwal T, Manthot C, Benseler SM, Tyrrell PN, Chahal N, Yeung RS, McCrindle BW. Comparison of factors associated with coronary artery dilation only versus coronary artery aneurysms in patients with Kawasaki disease. *Am J Cardiol*. 2009;104(12):1743–1747. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.07.062>.
 13. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Басаргина ЕН, Бакрадзе МД, Полякова АС и др. *Слизисто-кожный лимфоденулярный синдром (Кавасаки) (синдром/болезнь Кавасаки) у детей: клинические рекомендации*. М.; 2016. 41 с. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНС%20\(Кавасаки\)%20дети%20СПР.v2.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СКЛНС%20(Кавасаки)%20дети%20СПР.v2.pdf).
 14. Makino N, Nakamura Y, Yashiro M, Ae R, Tsuboi S, Aoyama Y et al. Descriptive epidemiology of Kawasaki disease in Japan, 2011–2012: from the results of the 22nd nationwide survey. *J Epidemiol*. 2015;25(3):239–245. <https://doi.org/10.2188/jeaJE20140089>.
 15. Burns JC, Shike H, Gordon JB, Malhotra A, Schoenwetter M, Kawasaki T. Sequelae of Kawasaki disease in adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28(1):253–257. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(96\)00099-x](https://doi.org/10.1016/0735-1097(96)00099-x).
 16. Daniels LB, Tjajadi MS, Walford HH, Jimenez-Fernandez S, Trofimenko V, Fick DB et al. Prevalence of Kawasaki disease in young adults with suspected myocardial ischemia. *Circulation*. 2012;125(20):2447–2453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.082107>.
 17. Son MB, Gauvreau K, Ma L, Baker AL, Sundel RP, Fulton DR, Newburger JW. Treatment of Kawasaki disease: analysis of 27 US pediatric hospitals from 2001 to 2006. *Pediatrics*. 2009;124(1):1–8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0730>.
 18. Торбяк АВ, Ширинская ОГ, Лыскина ГА, Леонтьева АА, Пруцкова ЕВ, Мелкумян ЕБ. Факторы риска поражения коронарных артерий при синдроме Кавасаки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2015;60(5):79–84. Режим доступа: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/160>.
 19. Torbyak AV, Shirinskaya OG, Lyskina GA, Leontyeva AA, Prutsikova EV, Melkumyan EB. Kawasaki syndrome: Risk factors for coronary artery aneurysms. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2015;60(5):79–84. (In Russ.) Available at: <https://www.ped-perinatology.ru/jour/article/view/160>.
 20. Bal AK, Prasad D, Umali Pamintuan MA, Mammen-Prasad E, Petrova A. Timing of intravenous immunoglobulin treatment and risk of coronary artery abnormalities in children with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;55(5):387–392. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.11.007>.
 21. Tremoulet AH, Jain S, Chandrasekar D, Sun X, Sato Y, Burns JC. Evolution of laboratory values in patients with Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1022–1026. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822d4f56>.
 22. Park YW. Epidemiology of Kawasaki disease in Korea. *Korean J Pediatr*. 2008;52(5):452–456. <https://doi.org/10.3345/kjp.2008.51.5.452>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, М.М. Садыков, В.С. Филатов
 Концепция и дизайн исследования – И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, В.С. Филатов, О.В. Шарипова, М.М. Костик
 Написание текста – И.Я. Лутфуллин, О.В. Шарипова, М.А. Даминова
 Сбор и обработка материала – М.О. Аскарова, К.А. Макарова, С.Ю. Юмашева, Е.А. Кузьмина, Э.И. Удачина
 Обзор литературы – И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, В.С. Филатов, О.В. Шарипова, М.М. Костик, Э.Л. Рашитова
 Анализ материала – И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, В.С. Филатов, О.В. Шарипова, М.М. Костик
 Статистическая обработка – И.Я. Лутфуллин, М.А. Даминова
 Редактирование – И.Я. Лутфуллин, Э.Л. Рашитова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Я. Лутфуллин, А.И. Сафина, М.М. Садыков, М.О. Аскарова, В.С. Филатов, О.В. Шарипова, К.А. Макарова, С.Ю. Юмашева, Е.А. Кузьмина, Э.И. Удачина, М.А. Даминова, Э.Л. Рашитова, М.М. Костик

Contribution of authors:

Concept of the article – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Marat M. Sadykov, Vladimir S. Filatov
 Study concept and design – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Vladimir S. Filatov, Olga V. Sharipova, Mikhail M. Kostik
 Text development – Ildus Ya. Lutfullin, Olga V. Sharipova, Maria A. Daminova
 Collection and processing of material – Marina O. Askarova, Ksenia A. Makarova, Svetlana Yu. Yumasheva, Elena A. Kuzmina, Elina I. Udachina
 Literature review – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Vladimir S. Filatov, Olga V. Sharipova, Mikhail M. Kostik, Elina L. Rashitova
 Material analysis – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Vladimir S. Filatov, Olga V. Sharipova, Mikhail M. Kostik
 Statistical processing – Ildus Ya. Lutfullin, Maria A. Daminova
 Editing – Ildus Ya. Lutfullin, Elina L. Rashitova
 Approval of the final version of the article – Ildus Ya. Lutfullin, Asiya I. Safina, Marat M. Sadykov, Marina O. Askarova, Vladimir S. Filatov, Olga V. Sharipova, Ksenia A. Makarova, Svetlana Yu. Yumasheva, Elena A. Kuzmina, Elina I. Udachina, Maria A. Daminova, Elina L. Rashitova, Mikhail M. Kostik

Информация об авторах:

Лутфуллин Ильдус Яудатович, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени проф. Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-0224-2746>; lutfullin@list.ru

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии имени проф. Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>; safina_asia@mail.ru

Садыков Марат Мадаристович, д.м.н., доцент, заслуженный врач Республики Татарстан, профессор кафедры общей гигиены с курсом радиационной гигиены, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; главный врач, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0001-8469-5628>; kaz_gdb1@mail.ru

Аскарова Марина Олеговна, врач-ревматолог отделения педиатрии №1, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Филатов Владимир Сергеевич, к.м.н., заместитель министра здравоохранения Республики Татарстан – начальник Управления здравоохранения по г. Казани, Управление здравоохранения по г. Казани Министерства здравоохранения Республики Татарстан; 420015, Россия, Казань, ул. Максима Горького, д. 14; <https://orcid.org/0000-0003-3049-3881>; fvlad06@mail.ru

Шарипова Ольга Васильевна, заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; <https://orcid.org/0000-0002-8050-5070>; olga.sharipova2014@gmail.com

Макарова Ксения Александровна, врач-ревматолог, заведующая отделением педиатрии №1, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Юмашева Светлана Юрисовна, врач-ревматолог отделения педиатрии №1, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; svetlanayumasheva@mail.ru

Кузьмина Елена Александровна, заместитель главного врача по организационно-методической работе, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; kuzminaelena09@mail.ru

Удачина Элина Ирековна, к.м.н., заведующая приемным отделением, Детская городская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а; Detpol1.kzn@tatar.ru

Даминова Мария Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени проф. Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 36; доцент кафедры лабораторной диагностики с курсом педиатрии Института фундаментальной медицины и биологии, Казанский (Приволжский) федеральный университет; 420008, Россия, Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6445-0893>; daminova-maria@yandex.ru

Рашитова Элина Ленаровна, врач-ординатор – гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии, иммунологии имени Дмитрия Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; SPIN-код: 1196-2131; Scopus Author ID: 57214085589; elina.rashitova@gmail.com

Костик Михаил Михайлович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, врач-педиатр – ревматолог, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; kost-mikhail@yandex.ru

Information about the authors:

Ildus Ya. Lutfullin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0224-2746>; lutfullin@list.ru

Asiya I. Safina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head Department Pediatrics and Neonatology named after prof. E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy, 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>; safina_asiya@mail.ru

Marat M. Sadykov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Excellence in Healthcare of Russia, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Professor of the Department of General Hygiene with a course in Radiation Hygiene, Kazan State Medical University, 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Chief Physician, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8469-5628>; kaz_gdb1@mail.ru

Marina O. Askarova, Rheumatologist, Department of Pediatrics No. 1, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; lutfullin@list.ru

Vladimir S. Filatov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Minister of Health of the Republic of Tatarstan – Head of the Health Department for the city of Kazan, Department of Health in Kazan of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 14, Maxim Gorky St., Kazan, 420015, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3049-3881>; fvlad06@mail.ru

Olga V. Sharipova, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8050-5070>; olga.sharipova2014@gmail.com

Ksenia A. Makarova, Rheumatologist, Head of Pediatrics Department No. 1, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; kaz_gdb1@mail.ru

Svetlana Yu. Yumasheva, Rheumatologist, Department of Pediatrics No. 1, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; svetlanayumasheva@mail.ru

Elena A. Kuzmina, Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; kuzminaelena09@mail.ru

Elina I. Udachina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Admissions Department, City Children's Hospital No. 1; 125а, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; Detpol1.kzn@tatar.ru

Maria A. Daminova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department Pediatrics and Neonatology named after prof. E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Associate Professor of the Department of Laboratory Diagnostics with a course in Pediatrics, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan Federal University; 18, Bldg. 1, Kremlevskaya St., Kazan, 420008, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6445-0893>; daminova-maria@yandex.ru

Elina L. Rashitova, Resident Hematologist, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samora Mashel St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Mikhail M. Kostik, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Pediatric Rheumatologist, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Lithuanian St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1180-8086>; kost-mikhail@yandex.ru

Особенности микроциркуляции у младших школьников в периоде ранней реконвалесценции ОРВИ

А.М. Левчин, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>, temalg@mail.ru

И.Б. Ершова✉, <https://orcid.org/0000-0002-6662-5500>, irina-ershova@mail.ru

Ю.В. Глушко, <https://orcid.org/0000-0002-3225-2603>, 10kopee4ka01@mail.ru

Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки; 291045, Россия, Луганская Народная Республика, Луганск, г.о. Луганский, квартал 50-летия обороны Луганска, д. 1г

Резюме

Введение. Одним из факторов, способствующих нарушению работы органов дыхания при вирусно-бактериальных инфекциях, является нарушение локальной гемодинамики. При недостаточной концентрации кислорода и изменениях в кровообращении микрососудов, ухудшаются процессы транскапиллярного газообмена и поставки энергетических веществ к тканям, что приводит к нарушению механизмов васкулярной ауторегуляции.

Цель. Изучить особенности микроциркуляции в период реконвалесценции ОРВИ у младших школьников, приступивших к занятиям.

Материалы и методы. Проспективное сравнительное исследование проводилось на базе ГБУЗ «ЛГДБ №1» ЛНР в период с 2019 по 2024 г. Обследованы 246 детей 7–10 лет (средний возраст $8,4 \pm 0,5$ года), возобновивших учебный процесс после перенесенных ОРВИ. Из них 119 мальчиков и 127 девочек. Определены показатели перфузии, среднеквадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока и коэффициент вариации в зависимости от этиологии респираторного заболевания методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Зарегистрировано снижение среднеарифметических значений кожной перфузии сразу после выписки из стационара (на $23,93 \pm 3,71\%$), через месяц (на $20,58 \pm 0,34\%$), через 2 мес. (на $13,9 \pm 2,57\%$) после возобновления обучения в школе в сравнении со здоровыми. Выраженность нарушений зависела от возбудителя, чаще регистрировалась в период реконвалесценции COVID-19 и инфекционного мононуклеоза. Пролонгация микроциркуляторных нарушений регистрировалась до 5 мес. после выхода в школу. Отмечено снижение амплитудно-частотных параметров колебаний кровотока на фоне повышения вклада дыхательных и сердечных колебаний в общую мощность спектра. Патологическая форма микроциркуляции определена у 64,41% детей, с регистрацией гиперемического типа.

Выводы. Снижение показателей перфузии и отклонения колебаний перфузии значимо чаще наблюдались в период реконвалесценции после инфекционного мононуклеоза и COVID-19 с восстановлением на протяжении 5 мес. Отмечено снижение вклада активных регуляторных систем микроциркуляции на фоне нарушения трофики в тканях. Необходима разработка реабилитационных мероприятий в период реконвалесценции ОРВИ.

Ключевые слова: дети 7–10 лет, ОРВИ, микроциркуляция, гемодинамика, лазерная доплеровская флоуметрия, реконвалесценция

Для цитирования: Левчин АМ, Ершова ИБ, Глушко ЮВ. Особенности микроциркуляции у младших школьников в периоде ранней реконвалесценции ОРВИ. *Медицинский совет*. 2025;19(1):246–253. <https://doi.org/10.21518/ms2025-085>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of microcirculation in younger schoolchildren in the period of early convalescence of acute respiratory viral infections

Artem M. Levchin, <https://orcid.org/0000-0003-2016-2616>, temalg@mail.ru

Irina B. Ershova✉, <https://orcid.org/0000-0002-6662-5500>, irina-ershova@mail.ru

Yulia V. Glushko, <https://orcid.org/0000-0002-3225-2603>, 10kopee4ka01@mail.ru

Lugansk State Medical University named after St. Luke; 1g, Kvartal 50-Letiya Oborony Luganska, Lugansk, Urban District Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russia

Abstract

Introduction. With insufficient oxygen concentration and changes in the blood circulation of microvessels, the processes of transcapillary gas exchange and the supply of energy substances to tissues deteriorate, which leads to disruption of the mechanisms of vascular autoregulation.

Aim. To study the features of microcirculation in the period of convalescence of ARVI in primary school children who have started classes.

Materials and methods. A prospective comparative study was conducted at the State Budgetary Healthcare Institution "Leningrad City Children's Hospital No. 1" of the LPR in the period from 2019 to 2024. 246 children aged 7–10 years (average

age 8.4 ± 0.5 years) who resumed the educational process after acute respiratory viral infections were examined. Of these, 119 were boys and 127 were girls. Perfusion indices, standard deviation of blood flow oscillation amplitude and variation coefficient were determined depending on the etiology of respiratory disease using laser Doppler flowmetry.

Results. A decrease in the arithmetic mean values of skin perfusion was recorded both immediately after discharge from the hospital (by $23.93 \pm 3.71\%$), and a month later (by $20.58 \pm 0.34\%$) and 2 months later (by $13.9 \pm 2.57\%$) after resumption of school, compared to healthy subjects. The severity of the disorders depended on the pathogen and were more often recorded during the recovery period of COVID-19 and infectious mononucleosis. Prolongation of microcirculatory disorders was recorded up to 5 months after returning to school. The pathological form of microcirculation was determined in 64.41% of children, with the registration of the hyperemic type.

Conclusions. A decrease in perfusion parameters and deviations in perfusion fluctuations were significantly more often observed during the convalescence period after infectious mononucleosis and COVID-19. A decrease in the contribution of active regulatory systems of microcirculation was noted against the background of impaired trophism in tissues.

Keywords: children 7–10 years old, acute respiratory viral infections, microcirculation, hemodynamics, laser Doppler flowmetry, convalescence

For citation: Levchin AM, Ershova IB, Glushko YuV. Features of microcirculation in younger schoolchildren in the period of early convalescence of acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(1):246–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-085>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Значительная распространенность острых респираторно-вирусных инфекций (ОРВИ) и их большой удельный вес в структуре детской заболеваемости постоянно привлекают внимание специалистов различных специальностей: педиатров, инфекционистов, пульмонологов, отоларингологов, реабилитологов [1–3]. По данным ВОЗ, заболевания ОРВИ поражают ежегодно до четверти населения стран всего мира, почти 2/3 больных составляют дети, что в течение последних десятилетий остается серьезной проблемой здравоохранения различных государств [4]. Вирусные и бактериальные болезни дыхательной системы у детей занимают лидирующую позицию среди всех заболеваний, особенно среди детей младшего возраста.

Высокая заболеваемость ОРВИ у детей обусловлена многими факторами: большим количеством возбудителей (на сегодня известно более 200 различных вирусов) и их существенной изменчивостью; легкостью передачи и высокой контагиозностью; недостаточным иммунным опытом ребенка и возрастной дисфункцией иммунной системы [5–8].

Именно рецидивы ОРВИ способствуют формированию у детей хронической бронхолегочной патологии, заболеваний лор-органов (гайморитов, отитов, тонзиллитов), повышенного аллергического фона, задержки физического и психомоторного развития и приводят к вторичной иммуносупрессии [9–12].

В этот период происходят интенсивные процессы развития и созревания органов дыхания, которые характеризуются ростом числа альвеол [13, 14]. Этот процесс неразрывно связан с модификацией сетей капилляров и возникновением новых мелких кровеносных сосудов [15, 16].

Микрососудистое русло одним из первых реагирует на воспалительные процессы, вызванные инфекцией. Когда возникают проблемы с микроциркуляцией, ткани испытывают недостаток кислорода, нарушается обмен веществ через капилляры и метаболические процессы в клетках, что может привести к их апоптозу [17–20]. При неполной

зрелости и активном развитии органов дыхания любая инфекция или воспаление способны вызвать негативные последствия на микроскопическом уровне, затрагивая также и мельчайшие кровеносные сосуды.

Большинство работ посвящено исследованию особенностей острого периода ОРВИ, тогда как изучению периода реконвалесценции уделено недостаточно внимания, а именно от его течения во многом зависит качество жизни ребенка, развитие осложнений, повторных заболеваний. Еще меньше исследований в направлении патогенетической роли системы гемодинамики и микроциркуляции при ОРВИ, в т. ч. в период реконвалесценции, который продолжается, когда дети уже приступили к занятиям в школе. **Цель** – изучение особенностей микроциркуляции в периоде реконвалесценции ОРВИ у младших школьников, приступивших к занятиям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное обследование 430 детей в возрасте от 7 до 10 лет включительно (средний возраст $8,4 \pm 0,5$ года), из них 246 возобновили учебный процесс после перенесенных ОРВИ и составили основную группу. Среди них было 119 мальчиков и 127 девочек. Средняя длительность заболевания исследуемых составила $10,4 \pm 0,6$ дня. Исследование проводилось на базе ГБУЗ «ЛГДБ №1» ЛНР в период с 2019 по 2024 г. После подписания информационного согласия родителей/опекунов на исследование родителям предлагалось сделать 5 обязательных визитов в поликлинику для обследования: непосредственно после выписки из стационара, через 1 нед., через 1, 2 и 3 мес. Дальнейшие визиты осуществлялись в зависимости от выявляемых нарушений. Так, ввиду сохранявшихся изменений при гриппе наблюдение продолжалось до 4 мес. (т. е. плюс 1 визит), при аденовирусной инфекции наблюдение продлилось до 5 мес. (т. е. плюс 2 визита), а при инфекционном мононуклеозе и COVID-19 – до 6 мес. (т. е. плюс 3 мес.).

Критерии включения в основную группу: дети в возрасте 7–10 лет; задокументированный факт перенесения вирусной инфекции (выписной эпикриз из истории болезни) перед началом возобновления обучения ребенка в школе; подтверждение вирусной инфекции методом ПЦР; отсутствие других инфекционных заболеваний в течение последнего года; отсутствие хронических или генетических заболеваний, которые могли бы повлиять на состояние ребенка; наличие добровольного информационного согласия родителей/опекунов на исследование.

Возрастная норма показателей микроциркуляции для детей от 7 до 10 лет устанавливалась на основании исследования 184 детей, не болевших ОРВИ, составивших контрольную группу. Среди них было 88 мальчиков и 96 девочек. Гендерного различия в сравниваемых группах не зафиксировано. Критериями включения в контрольную группу стали дети, отвечающие критериям: возраст 7–10 лет; отсутствие ОРВИ и других инфекционных заболеваний в течение последнего года; отсутствие хронических или генетических заболеваний, которые могли бы повлиять на состояние ребенка; наличие добровольного информационного согласия родителей/опекунов на исследование.

У всех детей, включенных в исследование, проводилось изучение микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), основанном на оптическом зондировании тканей монохроматическим излучением и анализе частотного спектра сигнала, отраженного от движущихся эритроцитов. Исследование проведено пятикратно, при каждом предусмотренном нашим исследованием посещении ребенка поликлиники. Оценка показателей проводилась в сравнении с возрастной нормой контрольной группы детей. Для ЛДФ использовали многофункциональный лазерный диагностический комплекс ЛАКК-М (ООО НПП «ЛАЗМА», г. Москва).

Регистрацию данных периферического кровообращения определяли на ладонной поверхности в области дистальной фаланги четвертого пальца кисти. Устанавливались среднеарифметические показатели перфузии, среднеквадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока, коэффициент вариации.

Показатель микроциркуляции (ПМ; перф. ед.) отражает усредненную общую перфузию микрососудов за единицу времени и позволяет проследить изменения при реакции кровотока на различные воздействия. Данный показатель определяется скоростью и количеством движения эритроцитов, тканевым гематокритом и количеством работающих капилляров, что вычисляется формулой:

$$ПМ = Нкп \cdot Нк \cdot V_{ср},$$

где Нкп – капиллярный гематокрит; Нк – количество функционирующих на момент исследования капилляров в определяемом объеме; $V_{ср}$ – средняя скорость эритроцитов.

Среднее квадратическое отклонение (флак, СКО, σ ; перф. ед.) – средние колебания перфузии относительно среднего арифметического значения ПМ, характеризует среднюю модуляцию кровотока во всех частотных диапазонах, изменчивость перфузии [21, 22].

Коэффициент вариации (K_v , %) характеризует отношение между изменчивостью перфузии (флаксом) и средней

перфузией (ПМ) в исследуемом участке тканей, т. е. указывает на процентный вклад вазомоторного компонента в общую модуляцию тканевого кровотока и вычисляется по формуле [23, 24]:

$$K_v = СКО/ПМ \cdot 100\%.$$

Учитывали также вклад активных тонус-формирующих (эндотелиальный – 0,0095–0,02 Гц; миогенный – 0,07–0,15 Гц; нейрогенный – 0,02–0,052 Гц) и пассивных (сердечный – 0,8–1,6 Гц; дыхательный – 0,15–0,4 Гц) формирующихся вне системы микроциркуляции факторов контроля кровотока.

Интерпретация данных: индекс RI в норме 0,52–0,57 усл. ед.

Тип кровотока: гипертонический – RI увеличен на 30%; гипотонический – RI снижен на 30% и дистонический с колебаниями RI более чем 20%.

Линейная скорость кровотока (ЛСК) в бассейне передней мозговой артерии ниже на 10–15%, в бассейне задней мозговой артерии ниже на 20–25% относительно ЛСК средней мозговой артерии [25, с. 35].

Математическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica для Windows 7.0. Для сравнения показателей вычисляли среднее значение (M) и среднеквадратическое отклонение (σ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95%-ный уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-ный уровень значимости).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение за микрососудистым руслом у детей с респираторными заболеваниями показало снижение среднеарифметических значений кожной перфузии и временной изменчивости перфузии (среднеквадратического отклонения) на протяжении 2 мес. после возобновления обучения в школе в сравнении с возрастными нормами здоровых детей контрольной группы, что было определено во время 4-го визита детей в поликлинику (табл. 1). Обследование сразу после выписки из стационара позволило установить снижение ПМ, пф. ед. на $23,93 \pm 3,71\%$, а σ , пф. ед. – в 3,7 раза.

У большинства детей еще наблюдалась персистенция возбудителей.

Данные сдвиги, по-видимому, связаны с изменениями в работе сердечно-сосудистой системы в целом после перенесенных ОРВИ. По данным некоторых авторов, вследствие токсического воздействия вирусов снижается сосудистый тонус, повышается проницаемость микрососудов. В системе гемостаза возникает гиперкоагуляция, повышается вязкость крови. Эти нарушения ведут к затруднению кровотока, поражению сердца, нарушению центральной гемодинамики [26].

При этом предыдущими исследованиями показано, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемые ОРВИ, не всегда имеют выраженную клиническую симптоматику. Их проявление может быть отсроченным, нарастать в течение недель или нескольких месяцев и аналогично нивелироваться [27].

Дальнейшее исследование в разрезе этиологических факторов респираторных заболеваний позволило установить, что у детей, приступивших к занятиям, выраженность микроциркуляторных нарушений после ликвидации острых проявлений ОРВИ зависела от возбудителя. Наиболее низкие среднеарифметические показатели (табл. 2) ПМ, пф. ед. и σ , пф. ед. наблюдались в период реконвалесценции COVID-19 (в 1,75 и 5,4 раза ниже соответственно).

Также на одном из самых низких уровней находились сдвиги после острых проявлений инфекционного мононуклеоза. После возобновления обучения, несмотря на кажущееся благополучие, показатели микроциркуляции были снижены на 72,32%, а среднее колебание перфузии относительно среднего потока крови – в 4,7 раза. Третье место по сдвигам заняли изменения после аденовирусной инфекции. И только за ними стояли показатели после перенесенного гриппа.

Среднеарифметические значения показателя микроциркуляции и среднее квадратичное отклонение колебаний перфузии были изменены после перенесенного гриппа у 44 (72,13%) детей.

Статистической разницы значений ПМ, пф. ед. и σ , пф. ед. при парагриппе и ротавирусной инфекции не выявлено.

Снижение показателя микроциркуляции может свидетельствовать о нарушениях перфузионной способности эритроцитов и механизмов регуляции микроциркуляции.

Кроме того, снижение ПМ, пф. ед. указывает на угнетение механизмов вазомоторной активности сосудов.

В дальнейшем мы проанализировали длительность выявленных изменений микроциркуляции. Исследование позволило установить, что у детей, перенесших грипп после выписки из стационара, снижение данных показателей относительно детей группы контроля наблюдалось в течение 3 мес. Уровень отклонения к 3-му месяцу составил в среднем 10,0% (табл. 3).

У младших школьников с аденовирусной инфекцией (36 (66,67%) случаев 3 и 7 серотипы) ПМ и σ только через 5 мес. исчезла статистически значимая разница показателей с контрольной группой, а также с исходными параметрами, полученными при первом нашем исследовании.

Еще более пролонгировано наблюдались сниженные показатели при инфекционном мононуклеозе и COVID-19. Только через 6 мес. мы зарегистрировали повышение значений до уровня контрольной группы.

Учитывая отсутствие статистических отличий с группой контроля при парагриппе и ротавирусной инфекции, данные по ним не представлены.

Для уточнения генеза выявленных изменений мы исследовали амплитудно-частотные (Амах) параметры колебаний кровотока.

Результаты наблюдения показали значительное снижение колебаний, обусловленных эндотелиальными

- **Таблица 1.** Показатели микроциркуляции у детей в период реконвалесценции острых респираторных заболеваний ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 1.** Microcirculation indices in children during the recovery period of acute respiratory diseases ($M \pm \sigma$)

Время исследования	ПМ, пф. ед.	σ , пф. ед.
Непосредственно после выписки из стационара	$14,59 \pm 5,06^{*0,001}$	$0,71 \pm 0,14^{*0,001}$
через 1 нед. после возобновления учебы	$15,17 \pm 5,01^{*0,01}$	$0,94 \pm 0,68^{*0,01}$
через 1 мес. после возобновления учебы	$16,4 \pm 5,0^{*0,016}$	$1,18 \pm 0,65^{*0,015}$
через 2 мес. после возобновления учебы	$17,10 \pm 4,87^{*0,05}$	$1,94 \pm 0,51^{*0,05}$
через 3 мес. после возобновления учебы	$19,08 \pm 0,63$	$2,51 \pm 0,47$
Возрастная норма контрольной группы	$19,18 \pm 3,2$	$2,63 \pm 0,51$

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение от среднего значения потока крови; * – статистическая разница с показателями возрастной нормы.

- **Таблица 2.** Показатели микроциркуляции непосредственно после выписки из стационара у детей в зависимости от этиологии респираторного заболевания в период реконвалесценции ($M \pm \sigma$)
 ● **Table 2.** Microcirculation indices immediately after discharge from hospital in children depending on the etiology of respiratory disease during the convalescence period ($M \pm \sigma$)

Вирусы	ПМ, пф. ед.	σ , пф. ед.
Influenza virus (n = 61)	$14,93 \pm 5,58^{*0,023}$	$0,78 \pm 0,77^{*0,021}$
Parainfluenzae virus (n = 69)	$18,93 \pm 5,0$	$2,41 \pm 0,69$
Epstein-Barr virus (n = 49)	$11,13 \pm 7,42^{*0,001}$	$0,56 \pm 0,74^{*0,001}$
Adenoviridae (n = 54)	$12,91 \pm 5,73^{*0,012}$	$0,65 \pm 0,60^{*0,014}$
Rotavirus (n = 62)	$18,73 \pm 6,11$	$2,56 \pm 0,72$
SARS-CoV-2 (n = 72)	$10,93 \pm 5,91^{*0,001}$	$0,49 \pm 0,69^{*0,001}$
Возрастная норма контрольной группы (n=184)	$19,18 \pm 3,21$	$2,63 \pm 0,51$

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение от среднего значения потока крови; * – статистическая разница с показателями возрастной нормы.

● **Таблица 3.** Показатели микроциркуляции у детей в зависимости от этиологии респираторного заболевания во временном разрезе ($M \pm \sigma$)

● **Table 3.** Microcirculation indices in children depending on the etiology of respiratory disease in a time frame ($M \pm \sigma$)

Показатель		Этиологический фактор			
		Influenza virus	Adenoviridae	Epstein-Barr virus	SARS-CoV-2
		(n = 61)	(n = 54)	(n = 49)	(n = 72)
ПМ, пф. ед.	0	14,93 ± 5,58 ^{0,001}	12,91 ± 4,73 ^{0,001}	11,13 ± 3,42 ^{0,001}	10,93 ± 3,91 ^{0,001}
σ, пф. ед.		0,78 ± 0,77 ^{*0,021}	0,65 ± 0,60 ^{*0,014}	0,56 ± 0,74 ^{*0,001}	0,49 ± 0,69 ^{*0,001}
ПМ, пф. ед.	1	15,58 ± 4,58 ^{0,013}	14,91 ± 3,73 ^{0,012}	13,0 ± 3,42 ^{0,001}	11,97 ± 3,91 ^{0,001}
σ, пф. ед.		1,96 ± 0,47 ^{0,021}	1,42 ± 0,61 ^{0,01}	1,22 ± 0,52 ^{0,003}	1,03 ± 0,40 ^{0,001}
ПМ, пф. ед.	2	16,36 ± 5,01 ^{0,015}	14,92 ± 5,07 ^{0,018}	14,51 ± 5,01 ^{0,011}	13,93 ± 4,73 ^{0,01}
σ, пф. ед.		2,02 ± 0,54 ^{0,04}	1,87 ± 0,59 ^{0,012}	1,66 ± 0,60 ^{0,001}	1,42 ± 0,42 ^{0,011}
ПМ, пф. ед.	3	17,24 ± 4,78 ^{0,05}	16,09 ± 4,87 ^{0,043}	15,99 ± 5,16 ^{0,015}	15,51 ± 5,01 ^{0,17}
σ, пф. ед.		2,36 ± 0,62 ^{0,05}	2,09 ± 0,64 ^{0,04}	1,91 ± 0,98 ^{0,03}	1,74 ± 0,83 ^{0,02}
ПМ, пф. ед.	4	19,04 ± 3,17	18,14 ± 4,0 ^{0,05}	17,91 ± 4,19 ^{0,016}	17,69 ± 4,87 ^{0,04}
σ, пф. ед.		2,59 ± 0,51	2,20 ± 0,68 ^{0,05}	2,14 ± 0,87 ^{0,04}	2,01 ± 0,89 ^{0,041}
ПМ, пф. ед.	5	-	19,01 ± 2,95	18,01 ± 4,87 ^{0,03}	17,83 ± 4,09 ^{0,05}
σ, пф. ед.		-	2,58 ± 0,79	2,33 ± 0,71 ^{0,05}	2,13 ± 0,51 ^{0,05}
ПМ, пф. ед.	6	-	-	19,00 ± 3,98	18,98 ± 3,71
σ, пф. ед.		-	-	2,59 ± 0,53	2,57 ± 0,42
ПМ, пф. ед.	N	19,18 ± 3,21			
σ, пф. ед.		2,63 ± 0,51			

Примечание: ПМ – показатель микроциркуляции; σ – среднее квадратическое отклонение от среднего значения потока крови; 0 – непосредственно после выписки, 1 – через 1 мес. после возобновления обучения, 2 – через 2 мес. после возобновления обучения, 3 – через 3 мес. после возобновления обучения, 4 – через 4 мес. после возобновления обучения, 5 – через 5 мес. после возобновления обучения, 6 – через 6 мес. после возобновления обучения, N – возрастная норма контрольной группы; * – статистическая разница с показателями не болевших младших школьников.

(АтахЭ), миогенными (АтахМ) и нейрогенными (АтахН) волнами на фоне повышения вклада дыхательных и сердечных колебаний в общую мощность спектра (табл. 4).

Переход на пассивные регуляторные механизмы является индикатором активации путей ненутритивного (шунтового) кровотока [24].

Увеличение амплитуды дыхательных и сердечных колебаний свидетельствует об ухудшении оттока крови по венам и усилении притока артериальной крови в микроциркуляторное русло [25, с. 35]. Возрастание вклада пассивных регуляторных механизмов свидетельствует о напряжении адаптационных резервов организма относительно гемодинамики микроциркуляции. Выявленные изменения требуют дальнейших исследований с целью разработки реабилитационных мероприятий.

Учитывая отсутствие статистически значимых отличий при парагриппе и ротавирусной инфекции, данные по ним не представлены.

Проведенный анализ частоты регистрации типов микроциркуляции показал у 64,41% младших школьников с острыми респираторными заболеваниями, отраженными в табл. 5, ту или иную патологическую форму. Среди них наиболее часто регистрировался гиперемический тип (табл. 5).

Нормоциркуляторный тип гемодинамики регистрировался более чем в 2 раза реже во всех группах в сравнении с группой контроля. Снижение частоты его регистрации свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции сосудистого тонуса.

Повышение встречаемости гиперемического типа гемодинамической микроциркуляции свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло.

Гиперемический тип гемодинамической микроциркуляции требует комплексного исследования. Оно включает анализ показателей ЛДФ-граммы и объемных показателей микроциркуляции для формирования реабилитационных мероприятий.

Увеличение регистрации застойного типа гемодинамики при гриппе и COVID-19 подтверждает снижение роли активных и увеличение роли пассивных механизмов микроциркуляции.

ВЫВОДЫ

1. После выписки из стационара, нивелирования острых проявлений ОРВИ, возобновления обучения в школе снижение среднеарифметических значений

● **Таблица 4.** Особенности амплитудно-частотных (Гц) показателей периферической микроциркуляции у детей с респираторными заболеваниями ($M \pm \sigma$)

● **Table 4.** Features of amplitude-frequency (Hz) characteristics of peripheral microvascular perfusion in children with respiratory diseases ($M \pm \sigma$)

Атах	Грипп (n = 61)	Ад.ВИ (n = 54)	ИМ (n = 49)	COVID-19 (n = 72)	Контрольная группа (n = 184)
Э	$0,85 \pm 0,21^{*0,01}$	$0,89 \pm 0,22^{*0,012}$	$0,91 \pm 0,24^{*0,01}$	$0,83 \pm 0,20^{*0,011}$	$1,27 \pm 0,38$
Н	$0,77 \pm 0,11^{*0,001}$	$0,92 \pm 0,18^{*0,014}$	$0,86 \pm 0,15^{*0,011}$	$0,74 \pm 0,13^{*0,001}$	$1,23 \pm 0,32$
М	$0,71 \pm 0,14^{*0,012}$	$0,76 \pm 0,09^{*0,013}$	$0,74 \pm 0,18^{*0,012}$	$0,69 \pm 0,15^{*0,001}$	$1,09 \pm 0,28$
Д	$0,56 \pm 0,18^{*0,015}$	$0,53 \pm 0,12^{*0,02}$	$0,54 \pm 0,19^{*0,01}$	$0,55 \pm 0,17^{*0,016}$	$0,44 \pm 0,11$
С	$0,37 \pm 0,07^{*0,02}$	$0,40 \pm 0,09^{*0,017}$	$0,39 \pm 0,08^{*0,013}$	$0,38 \pm 0,06^{*0,014}$	$0,31 \pm 0,08$

Примечание: Э, Н, М, Д, С – регуляторные механизмы микроциркуляции (эндотелиальные, нейрогенные, миогенные, дыхательные, сердечные); * – статистическая разница с показателями не болевших детей; аденоВИ – аденовирусная инфекция; ротаВИ – ротавирусная инфекция; ИМ – инфекционный мононуклеоз.

● **Таблица 5.** Гемодинамические типы микроциркуляции у детей n (%)

● **Table 5.** Hemodynamic types of microvascular perfusion in children n (%)

Тип патологической формы	Грипп (n = 61)	Ад.ВИ (n = 54)	ИМ (n = 49)	COVID-19 (n = 72)	Группа сравнения (n = 184)
Н	11 (18,03) ^{*0,001}	12 (22,22) ^{*0,001}	11 (22,44) ^{*0,001}	15 (20,83) ^{*0,001}	96 (52,17)
Г	21 (34,43) ^{*0,001}	23 (42,59) ^{*0,001}	25 (51,02) ^{*0,001}	26 (36,11) ^{*0,001}	20 (10,87)
С	5 (8,20)	5 (9,26)	3 (6,12)	8 (11,11)	22 (11,96)
З	16 (26,23) ^{*0,006}	8 (14,81)	5 (10,20)	17 (23,61) ^{*0,014}	21 (11,41)
См	8 (13,11)	6 (11,11)	5 (10,20)	6 (8,33)	25 (13,59)

Примечание: Н – нормоциркуляторный тип гемодинамики, Г – гиперемический, С – спастический, З – застойный; См – смешанный; аденоВИ – аденовирусная инфекция; ротаВИ – ротавирусная инфекция; ИМ – инфекционный мононуклеоз.

кожной перфузии и временной изменчивости перфузии сохранялось после перенесенного гриппа на протяжении 3 мес., аденовирусной инфекции – 4 мес., инфекционного мононуклеоза и COVID-19 – 5 мес.

2. Исследование амплитудно-частотных показателей периферической микроциркуляции у детей с респираторными заболеваниями позволило установить снижение вклада активных регуляторных систем (эндотелиальных, нейрогенных, миогенных) на фоне повышения пассивной модуляции (дыхательных и сердечных колебаний), что свидетельствует о нарушениях механизмов регуляции микроциркуляции, которые связаны с расстройствами кровотока и нарушением трофики в тканях.

3. Особенности изменений гемодинамических типов микроциркуляции после ликвидации острых проявлений гриппа, аденовирусной, коронавирусной инфекции и инфекционного мононуклеоза характеризуются снижением частоты регистрации нормоциркуляторного типа и увеличением частоты встречаемости гиперемического типа микроциркуляции.

4. Выявленные изменения микроциркуляции требуют дальнейших исследований и разработки реабилитационных мероприятий.

Поступила / Received 21.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 14.02.2025
Принята в печать / Accepted 14.02.2025



Список литературы / References

- Уманцева АМ, Ахминеева АХ, Аракельян РС. Ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости ОРВИ. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2021;114(12):25–34. <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.068>.
Umantseva AM, Akhmineeva AKh, Arakelyan RS. A retrospective epidemiological analysis of the incidence of acute respiratory viral infections. *International Research Journal*. 2021;114(12):25–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.23670/IRJ.2021.114.12.068>.
- Семененко ТА, Акимкин ВГ, Бурцева ЕИ, Ноздрачева АВ, Симонова ЕГ, Тутельян АВ и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):4–15. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
Semenenko TA, Akimkin VG, Burtseva EI, Nozdracheva AV, Simonova EG, Tutelyan AV et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiologiya i Vaksino profilaktika*. 2022;21(4):4–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15>.
- Салтыкова ТС, Жигарловский БА, Иваненко АВ, Волкова НА, Антонова ВИ, Брико НИ. Эпидемиологическая характеристика ОРВИ и гриппа на территории РФ и г. Москвы. *Журнал инфектологии*. 2019;11(2):124–132. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132>.
Saltykova TS, Zhigarlovsky BA, Ivanenko AV, Volkova NA, Antonova VI, Briko NI. Epidemiological characteristics of acute respiratory viral infections and influenza in Russian Federation and Moscow. *Jurnal Infektologii*. 2019;11(2):124–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-124-132>.
- Осидак ЛВ, Додурей ЕА, Образцова ЕВ, Головачева ЕГ, Афанасьева ОИ. Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. *ПМЖ*. 2019;3(3):350–358. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/.

- Osidak LV, Dondurey EA, Obraztsova EV, Golovacheva EG, Afanasyeva OI. The structure of morbidity and modern approaches to the treatment of acute respiratory viral infections in children. *RMJ*. (In Russ.) 2019;(3):350–358. Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Struktura_zabolevaemosti_i_sovremennye_podhody_k_terapii_ORVI_u_detey/.
5. Лобзин ЮВ, Рычкова СВ, Усков АН, Скрипченко НВ, Федоров ВВ. Современные тенденции инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020;27(4):119–133. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>. Lobzin YuV, Rychkova SV, Uskov AN, Skripchenko NV, Fedorov VV. Current trends in paediatric infections in the Russian Federation. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2020;27(4):119–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-4-119-133>.
 6. Хмилёвская КА, Зрячкин НМ, Михайлов БЕ. Клинико-эпидемиологические особенности острых респираторных инфекций у детей и оценка эффективности противовирусной терапии. *Журнал инфектологии*. 2019;11(3):38–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45>. Khmelevskaya SA, Zryachkin NM, Mikhailov VE. Clinical-epidemiological peculiarities of acute respiratory infections in children from 3 to 12 years and evaluation of effectiveness of antiviral therapy. *Journal Infectology*. 2019;11(3):38–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-3-38-45>.
 7. Чугунова ОЛ. Противовирусная терапия острых респираторных заболеваний у детей. *Практика педиатра*. 2020;(4):6–13. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2020/04/26360>. Chugunova OL. Antiviral therapy of acute respiratory diseases in children. *Paediatric Practice*. 2020;(4):6–13. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2020/04/26360>.
 8. Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(1):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie. Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view on treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;1(1):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie.
 9. Мигачёва НБ. Персонализированный подход к ведению детей с рецидивирующими респираторными инфекциями: клинический опыт детского иммунолога. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(12):44–50. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-18-12-44-50>. Migacheva NB. Personalized approach to the management of children with recurrent respiratory infections: clinical experience of a pediatric immunologist. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(12):44–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-18-12-44-50>.
 10. Чупак ЭЛ, Арутюнян КА, Манукян АМ. Особенности детей с рекуррентными респираторными заболеваниями. *Амурский медицинский журнал*. 2021;31(1):58–61. <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-58-61>. Chupak EL, Arutyunyan KA, Manukyan AM. Features of children with recurrent respiratory diseases. *Amur Medical Journal*. 2021;31(1):58–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-5068-2021-1-58-61>.
 11. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkur Lekarski*. 2020;49(286):260–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827422>.
 12. Мазанкова ЛН, Самитова ЭР, Османов ИМ, Афуков ИИ, Акимкин ВГ, Анцупова МА и др. COVID-19 и коморбидная патология у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(1):16–23. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>. Mazankova LN, Samitova ER, Osmanov IM, Afukov II, Akimkin VG, Antsupova MA et al. COVID-19 and comorbidities in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(1):16–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-1-16-23>.
 13. Хакимжанова АС кизи. Возрастные особенности физиологии дыхательной системы. *Восточно-Европейский научный журнал*. 2022;79(3):26–29. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-ossobennosti-fiziologii-dyhatelnoy-sistemy>. Khakimzhanova AS kizi. Age features of the physiology of the respiratory system. *Eastern European Scientific Journal*. 2022;79(3):26–29. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozrastnye-ossobennosti-fiziologii-dyhatelnoy-sistemy>.
 14. Серебренникова СН, Семинский ИЖ, Гузовская ЕВ, Гущол ЛО. Воспаление – фундаментальный патологический процесс: лекция 1 (Альтерация, сосудистые реакции). *Байкальский медицинский журнал*. 2023;2(2):53–64. <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-53-64>. Serebrennikova SN, Seminskiy IZH, Guzovskaya EV, Gutsol LO. Inflammation as a fundamental pathological process: lecture 1 (Alteration, vascular reactions). *Baikal Medical Journal*. 2023;2(2):53–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.57256/2949-0715-2023-2-53-64>.
 15. Двораконская ИВ, Титова ОН, Ариэль БМ, Платонова ИС, Волчков ВА, Кузубова НА. Патологическая анатомия поражения сосудов при гриппе и вирусно-бактериальной пневмонии. *РМЖ*. 2021;(3):3–7. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/ Patologicheskaya_anatomiya_poragheniya_sosudov_pri_grippe_i_virusno-bakterialnoy_pnevmonii.
 - Dvorakovskaya IV, Titova ON, Ariel BM, Platonova IS, Volchikov VA, Kuzubova NA. Pathological anatomy of vascular lesions in influenza and viral-bacterial pneumonia. *RMJ*. (In Russ.) 2021;(3):3–7. Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Patologicheskaya_anatomiya_poragheniya_sosudov_pri_grippe_i_virusno-bakterialnoy_pnevmonii.
 16. Золотовская ИА, Шацкая ПР, Давыдкин ИЛ. Основные характеристики параметров микроциркуляции у пациентов, перенесших COVID-19. *Профилактическая медицина*. 2020;23(7):56–62. <https://doi.org/10.17116/profmed20202307156>. Zolotovskaya IA, Shatskaya PR, Davydkin IL. Main characteristics of microcirculation parameters in patients who underwent COVID-19. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2020;23(7):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20202307156>.
 17. Михеева ИГ, Курасова ОБ, Милехина МЮ, Моисеев АБ, Кузнецова НИ, Калиновская ИИ и др. Анализ состояния микрососудового русла и планирование реабилитационных мероприятий у детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(2):171–176. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-13>. Mikheeva IG, Kurasova OB, Milekhina MYu, Moiseev AB, Kuznetsova NI, Kalinovskaya II et al. Analysis of the state of the microvascular bed and planning of rehabilitation measures in children after a new coronavirus infection. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):171–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-13>.
 18. Золотницкая ВП, Титова ОН, Кузубова НА, Амосова ОВ, Сперанская АА. Изменения микроциркуляции в легких у пациентов, перенесших COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(5):588–597. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>. Zolotnitskaya VP, Titova ON, Kuzubova NA, Amosova OV, Speranskaya AA. Changes in pulmonary microcirculation after COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):588–597. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-588-597>.
 19. Borch L, Holm M, Knudsen M, Ellermann-Eriksen S, Hagstroem S. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positiv children – a nationwide cohort study. *Eur J Pediatr*. 2022;181(4):1597–1607. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04345-z>.
 20. Ладожская-Гапенко ЕЕ, Храпов КН, Полушин ЮС, Шлык ИВ, Петрищев НН, Вартанова ИВ. Нарушения микроциркуляции у больных с тяжелым течением COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2021;18(4):7–19. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19>. Ladozhskaya-Gapeenko EE, Khrapov KN, Polushin YuS, Shlyk IV, Petrishchev NN, Vartanova IV. Microcirculation disorders in patients with severe COVID-19. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. (In Russ.) 2021;18(4):7–19. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2021-18-4-7-19>.
 21. Маколкин ВИ. *Микроциркуляция в кардиологии*. М.: Визарт; 2004. 135 с.
 22. Лелюк ВГ, Лелюк СЭ. *Ультразвуковая ангиология*. М.: Реальное время; 2003. 324 с.
 23. Чуян ЕН, Трибрат НС. Методические аспекты применения метода лазерной доплеровской флоуметрии. *Ученые записки Таврического национального университета им. В.И. Вернадского*. 2008;60(21):156–171. Chuyan EN, Tribat NS. Methodological aspects of the application of the laser Doppler flowmetry method. *Uchenye Zapiski Tavricheskogo Natsional'nogo Universiteta im. V.I. Vernadskogo*. (In Russ.) 2008;60(21):156–171.
 24. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови*. М.: Медицина; 2005. 254 с.
 25. Баранова ЕА, Виноградова ВВ, Гаврилова ЕЮ, Мифтахова ДЗ, Мухамедиева ДК. Факторы, влияющие на уровень линейной скорости кровотока, при ультразвуковом исследовании церебральной гемодинамики. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(55):3–69. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-55>. Baranova EA, Vinogradova VV, Gavrilova EYu, Miftakhova DZ, Mukhamadiev DK. Factors affecting the level of linear blood flow velocity during ultrasound examination of cerebral hemodynamics. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(55):3–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-55>.
 26. Роганова ИВ. Математическое моделирование изменений основных параметров гемодинамики в зависимости от совокупности показателей микроциркуляции при гриппе. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье*. 2019;37(1):155–159. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gisawp>. Roganova IV. Mathematical modeling of changes in the main hemodynamic parameters depending on the set of microcirculation indicators in influenza. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ": Rehabilitation, Doctor and Health*. 2019;37(1):155–159. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/gisawp>.
 27. Кириченко АА. Острые респираторные вирусные инфекции и сердце. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):22–27. <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200136>. Kirichenko AA. Acute respiratory viral infections and the heart. *Consilium Medicum*. 2020;22(5):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2020.5.200136>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко**
 Концепция и дизайн исследования – **А.М. Левчин**
 Написание текста – **И.Б. Ершова, Ю.В. Глушко**
 Сбор и обработка материала – **А.М. Левчин**
 Обзор литературы – **А.М. Левчин**
 Анализ материала – **И.Б. Ершова**
 Статистическая обработка – **Ю.В. Глушко**
 Редактирование – **И.Б. Ершова**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **А.М. Левчин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Irina B. Yershova, Yuliya V. Glushko**
 Study concept and design – **Artem M. Levchin**
 Text development – **Irina B. Ershova, Yuliya V. Glushko**
 Collection and processing of material – **Artem M. Levchin**
 Literature review – **Artem M. Levchin**
 Material analysis – **Irina B. Yershova**
 Statistical processing – **Yuliya V. Glushko**
 Editing – **Irina B. Yershova**
 Approval of the final version of the article – **Artem M. Levchin**

Информация об авторах:

Левчин Артем Михайлович, к.м.н., и.о. ректора, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска, д. 1г; temalg@mail.ru
Ершова Ирина Борисовна, д.м.н, профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска, д. 1г; irina-ershova@mail.ru
Глушко Юлия Витальевна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и детских инфекций, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; 291045, Россия, Луганская Народная Республика, г.о. Луганский, г. Луганск, квартал 50-летия обороны Луганска, д. 1г; 10koree4ka01@mail.ru

Information about the authors:

Artem M. Levchin, Cand. Sci. (Med.), Acting Rector, Lugansk State Medical University named after St. Luke; 1g, Kvartal 50-Letiya Oborony Luganska, Lugansk, Urban District Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russia; temalg@mail.ru
Irina B. Ershova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Childhood Infections, Lugansk State Medical University named after St. Luke; 1g, Kvartal 50-Letiya Oborony Luganska, Lugansk, Urban District Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russia; irina-ershova@mail.ru
Yulia V. Glushko, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Pediatrics and Childhood Infections, Lugansk State Medical University named after St. Luke; 1g, Kvartal 50-Letiya Oborony Luganska, Lugansk, Urban District Lugansk, Lugansk People's Republic, 291045, Russia; 10koree4ka01@mail.ru



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. И.И. Пирогова МЗ РФ, главный педиатр г. Москвы. Является почетным профессором Университета Баффало, (штат Нью-Йорк, США).



Майкл Ленц (Michael Lentze), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Педиатрического отделения Университетского медицинского центра в городе Бонн, Германия (2002–2012), профессор Медицинского университета города Тбилиси, Грузия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология и нутрициология.



Сания Колачек (Sania Kolacek), д.м.н., профессор, руководитель Педиатрического отделения детской больницы города Загреб, Хорватия. Член общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология, нутрициология.



Хорхе Диас (Jorge Amil Dias), д.м.н., профессор педиатрии, руководитель Отделения детской гастроэнтерологии и педиатрии Госпиталя S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинфильные эзофагиты, моторные нарушения ЖКТ).



Петр Соха (Piotr Socha), д.м.н., профессор, руководитель Отделения гастроэнтерологии и гепатологии в Мемориальном институте здоровья детей города Варшавы, Польша. Научный секретарь Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология, гепатология и нутрициология детского возраста, нарушения обмена веществ у детей.



Альфредо Гуарино (Alfredo Guarino), д.м.н., профессор, руководитель Отделения педиатрии и детских инфекционных болезней Университета города Неаполь, Италия. Сфера научных интересов: гастроэнтерология и нутрициология детского возраста, детские инфекционные болезни, организация здравоохранения.



Раанан Шамир (Raanan Shamir), д.м.н., профессор педиатрии Медицинского факультета имени Саклера Университета в городе Тель-Авив, руководитель Института гастроэнтерологии, гепатологии и питания Детского медицинского центра Шнайдера, Израиль. Президент Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов – ESPGHAN (2016–2019). Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (целиакия, воспалительные заболевания кишечника), нутрициология, нарушения обмена веществ у детей.



Душанка Турк (Dusanka Micetic-Turk), д.м.н., профессор медицинского факультета в университете города Марибор, Словения. Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, хронические энтеропатии), детская нутрициология.



Эрней Долиншек (Jernej Dolinsek), доктор медицины, детский гастроэнтеролог Университетского медицинского центра города Марибор, Словения. Председатель комитета международных отношений Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN). Сфера научных интересов: гастроэнтерология детского возраста (целиакия, воспалительные заболевания кишечника).



Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN. Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино, д.м.н., профессор, главный врач кафедры педиатрии, специалист в области питания матери и ребенка, перинатологии, педиатрии развития в Университете Триеста – XXI цикл. Член Комитета по пищевой аллергии SIAP, а также национальных и международных научных обществ: SIP, SIAP, SIGENP, SIPP, SINPE, SINUPE, ESPGHAN, ESPR.



Абдурахманова Сагира Токсанбаевна, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней с курсами кардиоревматологии и гастроэнтерологии НАО «Медицинский университет Астана»; вице-президент Евразийской ассоциации педиатров и неонатологов, член Европейской ассоциации педиатров, ESPID (ассоциация детских инфекционистов Европы), организационного комитета Федерации педиатров стран СНГ и Российского респираторного общества.



Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабикир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.- корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарщенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России.



Гусаев Сергей Фёдорович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета (ТГМУ). Является главным внештатным детским кардиологом МЗ Тверской области, председателем Тверского отделения Союза педиатров России, член-корр. РАЕН, академиком Академии медико-технических наук (АМТН).



Горелов Александр Васильевич, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, руководитель клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. Член Европейской академии педиатрии, Московского общества детских врачей, Национального научного общества по инфекционным заболеваниям. Эксперт Восточно-Европейской группы по вакцинопрофилактике.



Дегтярева Анна Владимировна, д.м.н., высшая квалификационная категория по педиатрии, профессор кафедры неонатологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель научно-консультативного педиатрического отделения ФГБУ «НЦ АГиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.



Ершова Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Свяителя Луки» МЗ РФ. Область научных интересов – состояние здоровья и качества жизни детей, находящихся в условиях трудной жизненной ситуации и подвергшихся травмирующему воздействию военных действий; вопросы питания детей; современные подходы к диагностике и лечению инфекционных заболеваний. Член Союза педиатров России, Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. В.И. Покровского, Национального научного общества инфекционистов, Российской ассоциации аллергологов и иммунологов.



Жолобова Елена Спартаковна, д.м.н., профессор кафедры детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Московского городского ревматологического центра на базе МГДБ №1, главный внештатный специалист – детский ревматолог г. Москвы, председатель кардиоревматологической секции Московского общества детских врачей.



Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, декан педиатрического факультета кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО. 1993 г. – защита кандидатской диссертации, 2003 г. – докторская диссертация «Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей». Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста.



Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения детских гастроэнтерологов и нутрициологов, член Всемирной организации гастроэнтерологов. Имеет более 350 научных публикаций.



Климов Леонид Яковлевич, д.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии Ставропольского ГМУ, врач высшей квалификационной категории. Входит в состав исследовательской группы Всероссийского мультицентрового исследования РОДНИЧОК («Оценка обеспеченности детского населения младшей возрастной группы витамином D в РФ и анализ фармакотерапии рахита и недостаточности витамина D в широкой Клинической практике»).



Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».



Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине».



Красноруцкая Ольга Николаевна, д.м.н., декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Автор 467 научных публикаций, 11 патентов РФ, 4 монографий.



Кулиева Земфира Мехти кызы, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, декан терапевтического факультета института, член проблемной комиссии. Заслуженный врач Азербайджанской Республики. Автор 125 научных статей и тезисов.



Мамбетова Анета Мухамедовна, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинского факультета Кабардино-Балкарский государственный университет. Руководитель детского нефрологического центра ГБУЗ РДКМЦ МЗ КБР; главный внештатный специалист – педиатр МЗ Кабардино-Балкарской Республики. Профессиональная деятельность: раннее выявление и профилактика прогрессирования хронической болезни почек у детей.



Мельникова Ирина Юрьевна, д.м.н., профессор, врач-педиатр высшей категории, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии ФГОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ. Член исполкома Санкт-Петербургского регионального отделения общественного объединения Союза педиатров России, Центральной аттестационной комиссии Северо-Западного федерального округа.



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



Моренко Марина Алексеевна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, аллерголог-иммунолог, заведующая кафедрой детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии, эндокринологии НАО «Медицинский университет Астана». Вице-Президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов РК, Член Союза педиатров России, Член ЕААСИ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.



Мошурова Лариса Васильевна, к.м.н., декан педиатрического факультета ГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, доцент, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии. Автор более 100 научных трудов и учебно-методических пособий. Главный внештатный детский диетолог Минздрава Воронежской области, научный руководитель областного центра поддержки грудного вскармливания.



Никитина Ирина Леоровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая кафедрой детских болезней ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, заведующая НИЛ детской эндокринологии, заслуженный работник здравоохранения Читинской области, отличник здравоохранения РФ; главный педиатр Минздрава России по Северо-Западному федеральному округу. Имеет более 100 научных публикаций. Член европейских профессиональных сообществ (ESPE, ENEA), Ассоциации детских кардиологов России.



Овсянкина Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, руководитель детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»



Панова Людмила Владимировна, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»



Романюк Федор Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, декан педиатрического факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. Сфера научных интересов – педиатрия, неонатология, иммунология, пульмонология, аллергология, микология.



Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры неонатологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», заведующая отделением патологии новорожденных и недоношенных детей ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова» Минздрава России. Член Российской Ассоциации специалистов перинатальной медицины, Общероссийской общественной организации «Российское общество неонатологов».



Саверская Елена Николаевна, д.м.н., профессор кафедры терапии с курсом фармакологии и фармации медицинского института усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», врач-дерматовенеролог, клинический фармаколог. Член Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» России, член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ).



Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель главного внештатного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы (детская сеть); заместитель заведующего по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» филиал Детское отделение; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; член межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».



Сорвачева Татьяна Николаевна, д.м.н., заведующая кафедрой «Диетология и нутрициология» ГОУ ДПО РМАПО, врач-педиатр высшей категории. Сфера практической деятельности – нутритивная поддержка соматических, хирургических, онкологических пациентов и др. Является членом диссертационного совета, заместителем председателя проблемной комиссии «Питание здоровых и больных детей».



Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАНПО, главный научный сотрудник группы клинко-фармакологических технологий НИЦ РМАНПО, проректор по развитию и инновациям РМАНПО. Является членом Экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК России, Росздравнадзора, РФФИ и РНФ.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



Эрδες Светлана Ильинична, д.м.н., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», врач высшей категории. Постоянный лектор Национальной школы гастроэнтерологов, гепатологов Российской гастроэнтерологической Ассоциации. Награждена грамотой МЗ РФ, нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».