

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



# МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 11

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 пред-  
назначено для медицинских и фармацевтических  
работников.

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

Входит в Перечень ведущих рецензируемых на-  
учных журналов ВАК РФ. Авторские материалы  
не обязательно отражают точку зрения редакции.  
Воспроизведение материалов допускается в соот-  
ветствии с лицензией Creative Commons BY-NC-ND.  
Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных материалов.

Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 31 июля 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	«Акушерство и 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 / Аллергология» 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	«Акушерство и 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 / Аллергология» 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:**  
REMIUM 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@remidium.ru

**Address of the founder and editorial office:**

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

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

**Correspondence address:**

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

**Website of REMIDIUM GROUP LLC:**

<https://remidium.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, Information 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. Reproduction 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  
July 31, 2025.

The circulation is 40,000 copies. Free market price.  
The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

**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 / Allergology <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 / Allergology <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*)

**Белюсова 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*)

**Вялкова 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*)

**Ервиченков А.А.**, д.м.н., профессор, Федеральное научное учреждение 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*)

**Захарова И.Н.**, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия) (*педиатрия*)

**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) (*оториноларингология*)

**Камилова А.Т.**, д.м.н., профессор, Ташкентский институт совершенствования 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, Kolaček, Sanja)**, больница Загреб (Загреб, Хорватия) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

**Корунская 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*)

**Мизерничий Ю.Л.**, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева 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*)

**Семилгазов 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*)

**Сухих 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 Mkhitar 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 Vandendriessche**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Universitair Ziekenhuis Brussel (Brussels, Belgium) (*Pediatrics, Gastroenterology*)

**A.A. Vigel**, 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*)

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

**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., Prof., Sverzhzhevskiy 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.), Veltitshev 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. Mkrtyumyan**, 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. Voyno-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

- Захарова И.Н., Горелов А.В., Османов И.М., Хавкин А.И., Усенко Д.В., Бельмер С.В., Корниенко Е.А., Зайцева О.В., Бережная И.В., Карлова Е.П., Тулупов Д.А., Бехтерева М.К., Захаренко С.М., Кондюрина Е.Г., Краснов В.В., Печуров Д.В., Ниживич А.А., Файзуллина Р.А., Пулыкина В.В., Гостюхина А.Д.  
Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Антибиотики, микробиота и пробиотики: стратегии профилактики антибиотик-ассоциированного синдрома и антибиотикорезистентности в педиатрии» ..... 10

### Личности в профессии

- Давыдова З.В., Калинина Е.Ю., Аничков Н.М., Галахова Е.А., Красногорских О.Л., Насыров Р.А.  
Безмолвные свидетели подвига врачей Ленинградского педиатрического медицинского института в годы блокады ..... 18

### Неонатология

- Харламова Н.В., Будалова А.В., Разборова Р.С., Ананьева М.А., Иваненкова Ю.А., Назаров С.Б.  
Новые технологии прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных ..... 26
- Гузиков Э.В., Гузиков О.В.  
Ингаляционное применение сурфактанта с целью профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей ..... 38

### Бронхопульмонология и отоларингология

- Маланичева Т.Г., Зиятдинова Н.В., Гатауллина Г.С., Шархымуллина З.Р.  
Эффективность комбинированной муколитической терапии при остром бронхите у детей ..... 44
- Гарашенко Т.И., Пайганова Н.Э.  
Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов у детей: рациональные пути терапии ..... 50
- Шаталина С.И., Касанаве Е.В.  
Возможности и перспективы использования иммуномодулирующей терапии в лечении острых респираторных инфекций у детей ..... 61
- Гуров А.В., Мужичкова А.В., Юшкина М.А.  
Современные возможности терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта вирусной этиологии ..... 72

### Эндокринология

- Вторникова Н.И., Никитина И.Л., Леонова И.А., Кельмансон И.А.  
Показатели качества сна, пищевого поведения, эмоциональных и поведенческих характеристик у мальчиков-подростков с ожирением ..... 80
- Витебская А.В., Оганисян Т.А.  
Как жидкие лекарственные формы жаропонижающих и препаратов для лечения кашля влияют на точность определения глюкозы у пациента с сахарным диабетом ..... 93

### Гастроэнтерология

- Захарова И.Н., Оробинская Я.В., Чурилова В.Д., Киселева Е.С.  
Питание ребенка как фактор, регулирующий взаимодействие оси «микробиота – кишечник – мозг» ..... 100

### Дерматология

- Новикова В.П., Аль-Навайсех Х.З.Х., Завьялова А.Н., Карелов Д.А., Заславский Д.В., Марковская И.Н., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Глушаков Р.И.  
Псориаз и ожирение: коморбидность или единый генетический код? ..... 114
- Захарова И.Н., Зайцева О.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Мурашкин Н.Н., Пулыкина В.В.  
Роль эмоленов-плюс при пеленочном дерматите ..... 123

### Аллергология и иммунология

- Севостьянова Т.А., Шамуратова Л.Ф., Зубова О.В.  
Особенности методики расчета показателя охвата скринингом детей на туберкулез в мегаполисе ..... 134
- Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А.  
Контакт подростков с больным туберкулезом: актуальные проблемы по данным специализированного стационара ..... 144

- Коваленко Д.В., Шуматова Т.А.  
Обеспеченность витамином D, генетические полиморфизмы VDR и фекальные маркеры проницаемости слизистой оболочки кишечника у детей с пищевой аллергией ..... 151

### Практика

- Новикова И.С., Завьялова А.Н., Копытко Е.Ю., Яковлева М.Н., Яковлева Т.В.  
Роль гастрономии в терапии мукомормикоза на фоне инсулинзависимого сахарного диабета ..... 157
- Коровин С.А., Имаралиев К., Оробинский С.Б., Дзядчик А.В., Горбунов С.Г., Соколов Ю.Ю.  
Диагностика и лечение детей с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями ..... 162

### Трудный диагноз

- Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Борзакова С.Н., Мирошина А.В., Ежов М.Е.  
Маски редкой патологии: клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы с малосимптомным началом и отсроченной верификацией диагноза ..... 169

### Школа педиатра

- Бережная И.В., Захарова И.Н., Камилова А.Т., Гофурова З.Б., Убайходжаева Х.Т., Тожибоев А.Ш.  
Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребенка ..... 178
- Долбня С.В., Понамарева В.Р., Захарова И.Н., Климов Л.Я., Толкунова А.А., Барычева Л.Ю., Кузнецова В.В., Енина Е.А., Зарытовская Н.В.  
Эффективность коррекции гиповитаминоза D на фоне стандартной ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей ..... 188
- Плотникова Е.Ю., Захарова И.Н.  
Пробиотики в современной медицинской практике: от мифов к научным доказательствам ..... 197
- Пшеничникова И.И., Ежов М.Е., Трунина И.И., Османов И.М., Мирошина А.В., Борзакова С.Н., Захарова И.Н.  
Критерии отнесения детей к группам риска по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям ..... 206
- Быкова О.В., Богдан И.Я., Алексеева М.В.  
Дисфункция нижних мочевыводящих путей у детей в психоневрологической практике ..... 212
- Пулыкина В.В., Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Максимова Л.Ю., Елезова Л.И.  
Сравнительная эффективность универсального, таргетного и комбинированного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей 11–13 лет ..... 220
- Мартынович М.М., Колчина А.Н.  
Клинический полиморфизм болезней накопления: дифференциально-диагностический алгоритм ..... 228
- Пилат Т.Л., Тропина Е.П., Змановская В.А., Живаева О.Н., Аникина В.С., Кузнецова Ю.Г., Ляпунова Т.В., Семин Д.А.  
Нутритивная поддержка детей с детским церебральным параличом: опыт применения отечественного энтерального питания ..... 237
- Сагитова Г.Р., Антонова А.А., Давыдова О.В., Никулина Н.Ю., Середа В.М., Абдурахимов П.М.  
Сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников с болезнью Виллебранда ..... 248
- Ивашенко Д.В., Че М.Д., Шиманов П.В., Кондратьева Р.В., Шубин А.В., Айсин Ф.Р., Грагянц Б.Р., Тучкова С.Н., Денисенко Н.П., Мирзаев К.Б., Шевченко Ю.С., Сычев Д.А.  
Ассоциации CYP3A4\*22 и CYP3A5\*3 с эффективностью и безопасностью терапии расстройств поведения у детей ..... 253
- Чупрова С.Н., Бабаченко И.В., Воронцова Е.В.  
Дифференциальная диагностика нарушений сердечного ритма у больных коклюшем детей первого года жизни ..... 262
- Зарипова Ю.Р., Пачи А.О., Потапова А.О.  
Внешний вид врача как один из основных элементов коммуникации с пациентом ..... 270
- Сафина А.И., Мансурова Г.Ш., Закиров И.И.  
Рацион питания и обеспеченность витаминами детей с рекуррентными респираторными инфекциями в г. Казани ..... 278

## Content

### News, discoveries and events

- Zakharova I.N., Gorelov A.V., Osmanov I.M., Khavkin A.I., Usenko D.V., Belmer S.V., Kornienko E.A., Zaytseva O.V., Berezhnaya I.V., Karpova E.P., Tulupov D.A., Bekhtereva M.K., Zakharenko S.M., Kondyurina E.G., Krasnov V.V., Pechkurov D.V., Nizhevich A.A., Fayzullina R.A., Pupykina V.V., Gostyukhina A.D.  
Resolution on the results of the Expert Council on the topic "Antibiotics, microbiota and probiotics: Strategies for the prevention of antibiotic-associated syndrome and antibiotic resistance in pediatrics" ..... 10

### Personalities in profession

- Davydova Z.V., Kalinina E.Yu., Anichkov N.M., Galakhova C.A., Krasnogorskiikh O.L., Nasyrov R.A.  
Silent witnesses of the feat of doctors of the Leningrad pediatric medical institute during the blockade ..... 18

### Neonatology

- Kharlamova N.V., Budalova A.V., Razbrova R.S., Ananyeva M.A., Ivanenkova Ju.A., Nazarov S.B.  
New technologies for predicting intraventricular hemorrhages in very preterm newborns ..... 26
- Guzikov E.V., Guzikov O.V.  
Inhalational administration of surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants ..... 38

### Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Malanicheva T.G., Ziatdinova N.V., Gataulina G.S., Sharkhymullina Z.R.  
Efficacy of combination mucolytic therapy in acute bronchitis in children ..... 44
- Garashchenko T.I., Payganova N.E.  
Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: Rational ways of therapy ..... 50
- Shatalina S.I., Kasanave E.V.  
Possibilities and prospects of using immunomodulatory therapy in the treatment of acute respiratory infections in children ..... 61
- Gurov A.V., Muzhichkova A.V., Yushkina M.A.  
Modern possibilities of treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract of viral etiology ..... 72

### Endocrinology

- Vtornikova N.I., Nikitina I.L., Leonova I.A., Kelmanson I.A.  
Diversity of sleep quality, eating behavior, emotional and behavioral characteristics in adolescent boys with obesity ..... 80
- Vitebskaya A.V., Oganisian T.A.  
How liquid drug forms of antipyretics and cough medicines affect the accuracy of glucose testing in a patient with diabetes mellitus ..... 93

### Gastroenterology

- Zakharova I.N., Orobinskaya Ya.V., Churilova V.D., Kiseleva E.S.  
Child nutrition as a factor regulating microbiota-gut-brain interactions ..... 100

### Dermatology

- Novikova V.P., Al Nawaiseh Kh.Z.H., Zavyalova A.N., Karelov D.A., Zaslavsky D.V., Markovskaya I.N., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Glushakov R.I.  
Psoriasis and obesity: comorbidity or a single genetic code? ..... 114
- Zakharova I.N., Zaytseva O.V., Fedenko E.S., Pampura A.N., Murashkin N.N., Pupykina V.V.  
The role of emollients is a plus in diaper dermatitis ..... 123

### Allergology and immunology

- Sevostyanova T.A., Shamuratova L.F., Zubova O.V.  
Features of the methodology for calculating the tuberculosis screening coverage rate for children in a megalopolis ..... 134
- Ovsyankina E.S., Panova L.V., Poluektova F.A.  
Contact of adolescents with a TB patient: Acute issues according to the specialist hospital ..... 144

- Kovalenko D.V., Shumatova T.A.  
Vitamin D status, VDR genetic polymorphisms and fecal markers of intestinal mucosal permeability in children with food allergy ..... 151

### Practice

- Novikova I.S., Zavyalova A.N., Kopytko E.Yu., Yakovleva M.N., Yakovleva T.V.  
The role of gastrostomy in the therapy of mucromycosis on the background of insulin-dependent diabetes mellitus ..... 157
- Korovin S.A., Imaraliev K., Orobinsky S.B., Dzyadchik A.V., Gorbunov S.G., Sokolov Yu.Yu.  
Diagnosis and treatment of children with acute surgical diseases of the abdominal organs and acute intestinal infections ..... 162

### Difficult diagnosis

- Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Borzakova S.N., Miroshina A.V., Ezhov M.V.  
Masks for a rare pathology: A clinical case of lysosomal acid lipase deficiency with asymptomatic onset and delayed verification of diagnosis ..... 169

### Pediatrician school

- Berezhnaya I.V., Zakharova I.N., Kamilova A.T., Gofurova Z.B., Ubaykhodzhaeva K.T., Tojiboev A.Sh.  
A clinical case of eosinophilic esophagitis in a child ..... 178
- Dolbnya S.V., Ponamaryova V.R., Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Tolkunova A.A., Barycheva L.Yu., Kuznetsova V.V., Enina E.A., Zaritovskaya N.V.  
Effectiveness of correction of hypovitaminosis D against the background of standard step therapy of bronchial asthma in children ..... 188
- Plotnikova E.Yu., Zakharova Yu.V.  
Probiotics in current medical practice: From myths to scientific evidence ..... 197
- Pshenichnikova I.I., Ezhov M.V., Trunina I.N., Osmanov I.M., Miroshina A.V., Borzakova S.N., Zakharova I.N.  
Criteria for classifying children into risk groups according to atherosclerotic cardiovascular diseases ..... 206
- Bykova O.V., Bogdan I.Ya., Alekseeva M.V.  
Lower urinary tract dysfunction in children in neuropsychiatric practice ..... 212
- Pupykina V.V., Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Maksimova L.Yu., Elezova L.I.  
Evaluation of the effectiveness of targeted screening to detect familial hypercholesterolemia in children ..... 220
- Martynovich N.N., Kolchina A.N.  
Clinical polymorphism of storage diseases: A differential diagnostic algorithm ..... 228
- Pilat T.L., Tropina E.P., Zmanovskaya V.A., Zhivaeva O.N., Anikina V.S., Kuznetsova Yu.G., Lyapunova T.V., Semin D.A.  
Nutritional support for children with cerebral palsy: experience in the use of oedematous enteral nutrition in children ..... 237
- Sagitova G.R., Antonova A.A., Davydova O.V., Nikulina N.Yu., Sereda V.M., Abdurakhimova P.M.  
Combination of congenital dysfunction of the adrenal cortex with von Willebrand disease ..... 248
- Ivashchenko D.V., Che M.D., Shimanov P.V., Kondrateva R.V., Shubin A.V., Aysin F.R., Gragyants B.R., Tuckkova S.N., Denisenko N.P., Mirzaev K.B., Shevchenko Yu.S., Sychev D.A.  
Associations of CYP3A4\*22 and CYP3A5\*3 with the effectiveness and safety of therapy for conduct disorder in children ..... 253
- Chuprova S.N., Babachenko I.V., Vorontsova E.V.  
Differential diagnosis of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough ..... 262
- Zaripova Yu.R., Pachi A.O., Potapova A.E.  
The appearance of a doctor as one of the main elements of communication with a patient ..... 270
- Safina A.I., Mansurova G.Sh., Zakirov I.I.  
Nutrition and vitamins and minerals availability in children with recurrent respiratory infections in Kazan ..... 278

# Резолюция по итогам совета экспертов на тему «Антибиотики, микробиота и пробиотики: стратегии профилактики антибиотик-ассоциированного синдрома и антибиотикорезистентности в педиатрии»

И.Н. Захарова<sup>✉</sup>, zakharova-rmapo@yandex.ru, А.В. Горелов, И.М. Османов, А.И. Хавкин, Д.В. Усенко, С.В. Бельмер, Е.А. Корниенко, О.В. Зайцева, И.В. Бережная, Е.П. Карпова, Д.А. Тулупов, М.К. Бехтерева, С.М. Захаренко, Е.Г. Кондюрина, В.В. Краснов, Д.В. Печкуров, А.А. Нижевич, Р.А. Файзуллина, В.В. Пупыкина, А.Д. Гостюхина

## Resolution on the results of the Expert Council on the topic “Antibiotics, microbiota and probiotics: Strategies for the prevention of antibiotic-associated syndrome and antibiotic resistance in pediatrics”

Irina N. Zakharova<sup>✉</sup>, zakharova-rmapo@yandex.ru, Aleksandr V. Gorelov, Ismail M. Osmanov, Anatoly I. Khavkin, Denis V. Usenko, Sergey V. Belmer, Elena A. Kornienko, Olga V. Zaytseva, Irina V. Berezhnaya, Elena P. Karpova, Denis A. Tulupov, Maria K. Bekhtereva, Sergey M. Zakharenko, Elena G. Kondyurina, Viktor V. Krasnov, Dmitry V. Pechkurov, Aleksandr A. Nizhevich, Rezeda A. Fayzullina, Viktoria V. Pupykina, Anastasia D. Gostyukhina

16 марта 2025 г. в Москве на кафедре педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения РФ состоялось заседание экспертного совета по педиатрии. Мероприятие прошло под председательством заведующей кафедрой, д.м.н., профессора, заслуженного врача РФ И.Н. Захаровой, а также академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Российского университета медицины Министерства здравоохранения РФ, заместителя директора по научной работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора А.В. Горелова. Тема заседания была посвящена профилактике антибиотик-ассоциированного синдрома и антибиотикорезистентности в педиатрии.

В течение последних двух десятилетий наблюдается значительный рост числа исследований, посвященных изучению динамического взаимодействия кишечной микробиоты с различными органами и системами организма. Данный интерес обусловлен растущим объемом данных, свидетельствующих о существенном влиянии микробиоты на поддержание гомеостаза и развитие широкого спектра патологических состояний. Анализ современных исследований указывает на ключевую роль кишечной микробиоты в патогенетических механизмах множества заболеваний. Понимание процессов формирования здоровой микробиоты и механизмов ее симбиотического взаимодействия с организмом хозяина представляет собой значимую задачу биомедицинских исследований, имеющую потенциал для разработки новых терапевтических стратегий [1].

В педиатрической практике антибиотикотерапия является неотъемлемой частью в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний. Внедрение антибактериальных препаратов в клиническую практику

оказало существенное влияние на снижение показателей заболеваемости и смертности, ассоциированных с инфекционными патологиями в детском возрасте. Однако их широкое распространение и нередко необоснованное применение сопряжены с риском развития нежелательных явлений, среди которых важное место занимают дисбиотические изменения микробиоты желудочно-кишечного тракта [2]. Применение антибиотиков оказывает непосредственное влияние на состав и метаболическую активность кишечной микробиоты, что приводит к снижению колонизационной резистентности кишечника и способствует появлению резистентных штаммов симбиотических микроорганизмов [3].

Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является наиболее исследованным побочным эффектом антибактериальной терапии. ААД диагностируется при наличии трех и более эпизодов неоформленного стула в течение двух и более последовательных дней, возникающих на фоне приема антибиотиков или в течение 4–8 нед. после

завершения курса, при условии исключения иных этиологических факторов диарейного синдрома [4]. Антибактериальные препараты, в особенности обладающие широким спектром активности, оказывают деструктивное воздействие на комменсальную микрофлору кишечника, создавая предпосылки для пролиферации условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Clostridioides difficile*, и последующего развития псевдомембранозного колита [2]. Важно отметить, что ААД представляет собой лишь один из аспектов более широкого понятия, известного как антибиотик-ассоциированный синдром (ААС). Концепция ААС охватывает широкий спектр функциональных и патологических изменений, возникающих у пациентов в ответ на системное применение антибактериальных препаратов. Этот синдром включает как нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, так и внекишечные проявления, обусловленные дисбиотическими изменениями микробиоты и последующим нарушением гомеостаза различных систем организма. К гастроинтестинальным проявлениям ААС традиционно относят диарею, запоры, тошноту, рвоту, диспепсические расстройства, а также воспалительные поражения слизистой оболочки полости рта. Внекишечные симптомы могут включать: 1) дерматологические нарушения, такие как сухость кожи, опрелости, повышенная ломкость ногтей и волос, обусловленные дефицитом биологически активных веществ, продуцируемых нормальной микрофлорой; 2) расстройства со стороны нервной системы, включая нарушения сна, эмоциональную лабильность, повышенную тревожность или раздражительность; 3) воспалительные изменения в области наружных половых органов у женщин, возникающие на фоне изменения микробиоценоза слизистых оболочек; 4) усиление симптомов аллергических заболеваний вследствие иммунных и метаболических изменений; 5) учащенные эпизоды острых респираторных инфекций в течение месяца после окончания антибактериальной терапии, что может быть результатом снижения колонизационной резистентности и ослабления механизмов мукозального иммунитета [5, 6].

В 2019 г. глобальное бремя, связанное с инфекциями, устойчивыми к лекарственным препаратам, оценивалось по 88 комбинациям патогенов и лекарственных препаратов и составило примерно 4,95 млн смертей, из которых 1,27 млн были напрямую связаны с устойчивостью бактерий к противомикробным препаратам. Иными словами, устранение всех лекарственно-устойчивых инфекций могло бы предотвратить эти потери, непосредственно связанные с данной устойчивостью [7].

Антибиотикорезистентность представляет собой серьезную угрозу для системы здравоохранения, осложняя лечение инфекционных заболеваний и способствуя увеличению заболеваемости и смертности. По оценкам экспертов, резистентные штаммы бактерий ежегодно вызывают более 700 тыс. случаев смерти в мире, и при отсутствии эффективных мер этот показатель может возрасти до 10 млн к 2050 г. Рост числа резистентных микроорганизмов требует внедрения эффективных систем контроля и мониторинга, направленных на профилактику и рациональное использование

антимикробных препаратов. В этой связи был принят Глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, а также утверждена Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 г. Эти документы подчеркивают необходимость активных мер по борьбе с антибиотикорезистентностью и значимость непрерывного системного контроля за устойчивостью к антимикробным препаратам [8].

Заседание экспертного совета началось с серии докладов ведущих специалистов в области педиатрии, инфекционных болезней, гастроэнтерологии и оториноларингологии, посвященных вопросам изучения микробиома.

**В рамках первого доклада, представленного заведующей кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, д.м.н., профессором И.Н. Захаровой и доцентом кафедры, к.м.н. И.В. Бережной, на тему «Антибиотик и пробиотик: синергисты или антагонисты?»**, был подробно рассмотрен вопрос взаимодействия антибактериальных препаратов и пробиотических микроорганизмов. В представленном материале подчеркивалось, что совместное применение антибиотиков и определенных пробиотических штаммов может носить синергетический характер, проявляясь в снижении риска развития ААД и ускорении восстановления кишечной микробиоты после антибактериальной терапии. В докладе отмечалось, что все антибиотики широкого спектра действия в различной степени нарушают состав и функции нормальной микрофлоры толстой кишки, создавая условия для избыточного размножения *Clostridioides difficile*, а последующее высвобождение эпителиотоксичных токсинов А и В этим возбудителем обуславливает развитие ААД. В целях профилактики данного осложнения были представлены научно обоснованные стратегии использования пробиотических препаратов, в частности штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, обладающего доказанным клиническим эффектом как у детей, так и у взрослых. По данным метаанализа, проведенного зарубежными авторами в 2019 г., *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 эффективен для умеренного сокращения диареи (приблизительно на 1 день), а назначение от 5 до 40 млрд колониеобразующих единиц (КОЕ) в сутки является наиболее подходящим для профилактики ААД у детей, получающих антибактериальную терапию [9].

**Академик РАН, д.м.н., профессор А.В. Горелов в докладе «Антибиотики в педиатрической практике. Профилактика антибиотик-ассоциированного синдрома с позиций доказательной медицины»** подчеркнул важность рационального применения антибиотиков в педиатрии, акцентируя внимание на необходимости соблюдения принципов доказательной медицины при назначении антибактериальной терапии с целью повышения эффективности лечения и снижения рисков развития побочных эффектов, в частности ААС. В качестве мер профилактики ААС было рекомендовано применение пробиотика небактериального происхождения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в составе препарата **Энтерол®**, обладающего доказанной клинической эффективностью. Было отмечено, что прием данного пробиотического средства

целесообразно начинать с первого дня антибиотикотерапии и продолжать в течение всего курса лечения [10]. Особенность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 заключается в его способности продуцировать короткоцепочечную жирную кислоту – бутират, играющую ключевую роль в восстановлении и защите слизистой оболочки кишечника, что обеспечивает не только антагонистическое действие по отношению к патогенной микрофлоре, но и репаративное воздействие на кишечный эпителий. Дополнительно были представлены актуальные европейские рекомендации, а также результаты последних исследований, включая метаанализ, выполненный Н. Szajewska и М. Kołodziej, подтверждающий эффективность применения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в предупреждении ААД. Согласно представленным данным, применение данного пробиотика снижает риск ААД у детей и взрослых на 8,5–18,7% по сравнению с плацебо. Кроме того, было показано, что использование *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в педиатрической популяции может снижать вероятность возникновения *Clostridium difficile*-ассоциированной диареи до 25% [11]. Отдельно подчеркивалось преимущество штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 перед бактериальными пробиотиками ввиду его небактериальной природы, что позволяет использовать его одновременно с антибактериальными препаратами без какого-либо временного промежутка и без потери активности и эффективности пробиотика. Помимо данных зарубежных исследований, были также представлены собственные результаты, подтверждающие положительное влияние применения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 у детей, получающих антибиотики широкого спектра действия, и отмечено не только предотвращение развития ААС, но и ускоренное исчезновение его клинических проявлений при наличии симптомов [5].

**В докладе д.м.н., профессора А.И. Хавкина «Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и его место в современных российских клинических рекомендациях»** был представлен анализ актуальных отечественных и международных рекомендаций, подтверждающих высокую клиническую эффективность пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745. Согласно данным Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания (ESPGHAN), данный штамм обладает наивысшим уровнем доказательности среди пробиотических препаратов (достоверность доказательств: умеренная; степень рекомендации: сильная) и рекомендован к применению у детей, подверженных риску развития ААД, как в амбулаторной, так и в стационарной практике [12]. Подобные положения отражены и в рекомендациях Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), где *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 рассматривается в качестве средства профилактики и лечения ААД, острых гастроэнтеритов, а также *Clostridioides difficile*-ассоциированной диареи и в составе вспомогательной терапии при эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* с уровнем доказательности 1 по всем указанным направлениям [13]. Кроме того, эффективность использования данного штамма при лечении острого гастроэнтерита у детей подтверждена рекомендациями

ассоциации специалистов внутренней медицины Ibero-Latin American [14]. Национальный институт здоровья и качества клинических исследований (NICE) также указывает на клиническую целесообразность применения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 и высоко оценивает его влияние на сокращение продолжительности диареи у детей [15]. В Российской Федерации данный пробиотический штамм представлен исключительно в виде лекарственного препарата **Энтерол®**, который включен в федеральные клинические рекомендации по лечению и профилактике широкого спектра заболеваний у детей и взрослых. В частности, он рекомендован при гастрите и дуодените у взрослых и детей, ротавирусном и норовирусном гастроэнтеритах у детей, сальмонеллезе у детей и взрослых, лямблиозе у взрослых и детей, острой кишечной инфекции у взрослых, энтероколите, вызванном *Clostridioides difficile*, у взрослых, а также при язвенной болезни у взрослых [16–25]. В методических рекомендациях Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) определены основные показания к назначению *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в педиатрической практике. К ним относятся:

- 1) профилактика ААД (уровень убедительности рекомендаций (УУР), уровень достоверности доказательств (УДД) В2);
- 2) лечение и профилактика острых гастроэнтеритов (УУР, УДД В2);
- 3) применение в качестве вспомогательного средства при эрадикации *Helicobacter pylori* (УУР, УДД В1).

Эти данные подтверждают обоснованность включения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в составе препарата **Энтерол®** в стандартные терапевтические схемы лечения и профилактики указанных патологических состояний у детей [26].

**В рамках доклада д.м.н., профессора Е.А. Корниенко, посвященного теме «Долгосрочное влияние антибиотикотерапии на микробиоту в детском возрасте»,** было акцентировано внимание на том, что раннее и частое применение антибиотиков у детей способно вызывать значительные и продолжительные нарушения в составе и функциональной активности кишечной микробиоты. Подобные изменения ассоциированы с установлением и закреплением нарушенного состава микробиома и могут способствовать повышению риска развития целого ряда хронических соматических патологий, включая аллергические реакции, аутоиммунные процессы и метаболические дисфункции. Была подчеркнута особая важность своевременной коррекции постантибиотических изменений микробиоты, особенно в период активного формирования иммунной системы у ребенка. Именно в раннем возрасте кишечная микробиота является критически важным фактором иммунного созревания и метаболического баланса, и ее дисбаланс, спровоцированный системной антибактериальной терапией, может иметь отсроченное патологическое влияние, проявляющееся в более старшем возрасте [27].

Существуют убедительные данные, свидетельствующие о значимой роли кишечного дисбиоза в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2-го типа, а также в развитии

атеросклероза и артериальной гипертензии [28–30]. Нарушения в составе и функциональной активности кишечной микробиоты ассоциированы с воспалительными заболеваниями кишечника и колоректальным раком [31, 32]. Установлено, что дисбаланс микрофлоры кишечника может выступать одним из факторов, способствующих развитию atopической астмы, atopического дерматита и аллергического ринита [33, 34]. Кроме того, имеются данные, указывающие на возможную связь между кишечным дисбиозом и развитием нейродегенеративных заболеваний [35]. С целью минимизации неблагоприятных долгосрочных последствий антибиотикотерапии и эффективного восстановления микробиоты также подчеркнута целесообразность применения пробиотических штаммов с доказанной эффективностью. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 оказывает многостороннее защитное действие, способствуя восстановлению кишечного биоценоза за счет ингибирования патогенных микроорганизмов, нейтрализации токсинов патогенов, стимуляции локального иммунного ответа и улучшения барьерной функции слизистой оболочки кишечника. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 не колонизирует кишечник, транзитно проходит через желудочно-кишечный тракт и полностью элиминируется из организма в течение 2–5 сут. после завершения курса приема. Это делает препарат безопасным и эффективным средством поддержания микробиологического равновесия в условиях воздействия агрессивной антибиотикотерапии у детей [36].

**Д.м.н., профессор Е.П. Карпова в докладе «Место антибактериальной терапии ЛОР-патологии у детей»** представила современный подход к показаниям и принципам назначения антибиотиков при лечении заболеваний ЛОР-органов у детей. Особое внимание было уделено проблеме нерационального применения антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, что способствует формированию устойчивости микроорганизмов к антибиотикам и развитию дисбиотических состояний. В докладе предложены критерии рационального назначения антибактериальной терапии, а также меры по профилактике ААД, включая использование пробиотических средств. Подчеркнута необходимость индивидуализированного выбора стартового антибиотика с учетом возбудителей, эпидемиологических данных об уровне антибиотикорезистентности в РФ и конкретном регионе, а также наличия факторов риска инфицирования устойчивыми штаммами. Применение системной антибактериальной терапии рассматривается как обоснованное при ряде распространенных заболеваний у детей и взрослых в оториноларингологической практике. Это отражено в действующих клинических рекомендациях по лечению острых заболеваний, таких как острый средний отит, острый тонзиллофарингит и острый синусит [37]. Использование пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 имеет все основания для включения в клинические рекомендации любых заболеваний в педиатрической практике, требующих назначения системной антибактериальной терапии с целью уменьшения рисков возникновения ААД.

**В заключительном докладе к.м.н., доцента С.М. Захаренко на тему «Антибиотикорезистентность: современные проблемы и готовы ли мы к их решению»** был всесторонне рассмотрен вопрос стремительного распространения устойчивости к антибиотикам среди патогенных микроорганизмов. Основное внимание было уделено влиянию нерационального применения антибактериальных средств, в том числе в педиатрической практике, на формирование резистентных бактериальных штаммов. Указано, что неселективное и чрезмерное назначение антибиотиков является одним из ведущих факторов, стимулирующих данный процесс. Докладом охвачены ключевые стратегии противодействия росту антибиотикорезистентности, включающие ужесточение контроля за использованием антимикробных препаратов, развитие новых антибактериальных соединений и альтернативных терапевтических подходов, а также проведение просветительских мероприятий среди медицинского сообщества и населения.

Особое внимание было уделено роли урбанизации, индустриализации и развития сельского хозяйства в распространении генов антибиотикорезистентности в окружающей среде. Использование метагеномного анализа почв позволило выявить значительное увеличение количества генов устойчивости к антибиотикам (ARG) с середины XX в. Так, при исследовании пяти типов почв из различных регионов Нидерландов, собранных в период с 1940 по 2008 г., было зафиксировано увеличение концентрации ARG, особенно к тетрацикламам, уровень которых вырос более чем в 15 раз по сравнению с 1970-ми гг. [38]. Эти данные свидетельствуют о том, что значительная часть круговорота генов устойчивости формируется вне клинической медицины: лишь около 40% мирового потребления антибиотиков приходится на медицинское применение, в то время как около 60% используется в ветеринарии, сельском хозяйстве и аквакультуре.

Не менее тревожным является выявление устойчивых микробов и генов антибиотикорезистентности в объектах пищевой продукции. Так, при исследовании 150 образцов свежих продовольственных товаров, приобретенных в Швейцарии (по 75 импортированных и произведенных внутри страны), был выделен 91 изолят антимикробно-устойчивых бактерий, преимущественно *Cephalosporin*-резистентных *Enterobacterales* ( $n = 64$ ) и *Carbapenem*-резистентных *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 13$ ). Среди выявленных штаммов значительная часть обладала множественной лекарственной устойчивостью. В 95% образцов пищевых продуктов были обнаружены гены, кодирующие устойчивость [39].

Важно также отметить проблему штаммоспецифичности, и в этом плане недопустимо случайное или эмпирическое применение пробиотиков без учета их видовой и штаммовой принадлежности, поскольку ожидаемый клинический эффект обусловлен именно специфическими свойствами конкретного штамма. Примером служит *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 – штамм, на геномном уровне отличающийся от *Saccharomyces cerevisiae* приблизительно на 1%. Несмотря на кажущуюся незначительность

этого различия, именно в пределах данного 1% содержатся гены, определяющие уникальные свойства *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, обеспечивающие его способность к устойчивому обитанию в условиях желудочно-кишечного тракта человека при соответствующих температурных, химических и иммунологических параметрах. Эти генетические детерминанты лежат в основе реализации *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 целого каскада пробиотических эффектов, направленных на взаимодействие не только с микробиотой, но и с микробно-тканевым комплексом. Данные транскриптомного анализа подтверждают высокую степень адаптации *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к естественной среде кишечника человека по сравнению с *Saccharomyces cerevisiae* [40]. Наряду с этим, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 демонстрирует выраженные антимикробные свойства, направленные как на патогенные, так и на условно-патогенные микроорганизмы. Эти свойства могут эффективно усиливать действие антибактериальных препаратов, а также способствовать восстановлению кишечного микробиома после антибиотикотерапии. Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 выгодно отличается от бактериальных пробиотиков в отношении взаимодействия с антибактериальными препаратами, он не требует временного интервала приема, может использоваться с антибактериальной терапией одновременно, вне временного промежутка. Это отличает **Энтерол**<sup>®</sup> от бактериальных пробиотических штаммов, которые в большей или меньшей степени подвержены воздействию антибактериальной терапии и требуют некоторого интервала при антибиотикотерапии [41].

Кроме того, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 обладает преимуществами в плане биобезопасности, особенно в контексте рисков, связанных с горизонтальной передачей генов устойчивости к антибиотикам. Более того, по последним данным, добавление *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к стандартной антибактериальной терапии способствует сокращению обилия генов антибиотикорезистентности [42].

Таким образом, в рамках лечения как классических инфекционных заболеваний, так и инфекционно-опосредованных патологий, преимущественно желудочно-кишечной локализации, пробиотическая терапия играет незаменимую роль. Основным вкладом пробиотиков заключается в защите и восстановлении функциональной структуры микробиоценоза, а также в реализации широкого спектра патогенетически значимых механизмов, что позволяет рассматривать их как неотъемлемую составляющую комплексной терапии [43].

### В результате обсуждения совет экспертов принял следующие положения Резолюции:

1. Использование системной антибактериальной терапии оправданно и показано в конкретных случаях при множестве патологий в педиатрической практике. Показания к использованию антибиотиков разных классов определены и хорошо описаны во многих действующих клинических рекомендациях для различных нозологий и должны назначаться строго по показаниям.

2. Самостоятельное бесконтрольное использование пациентами антибактериальных препаратов, использование не по показаниям, нарушение схем и доз приема антибиотиков влечет за собой распространение и усугубление проблемы антибиотикорезистентности во всем мире.

3. Антибиотикотерапия несет в себе риски возникновения краткосрочных (в виде ААД, кандидоза, *C. difficile*-ассоциированной болезни и пр.), а также долгосрочных последствий в виде аллергических, атопических, нейродегенеративных заболеваний, метаболических расстройств, различных последствий со стороны желудочно-кишечного тракта: воспалительных заболеваний кишечника, синдрома раздраженного кишечника и пр.

4. Для поддержки и защиты микробиоты кишечника во время назначения системных антибактериальных препаратов необходимо одновременное, с первого дня антибиотикотерапии, назначение целевых безопасных пробиотиков, доказавших свою эффективность как в профилактике, так и лечении неблагоприятных последствий антибиотикотерапии.

5. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (лекарственный препарат **Энтерол**<sup>®</sup>) является единственным уникальным пробиотическим штаммом небактериального происхождения, он не подвержен воздействию системных антибактериальных препаратов и не участвует в процессе переноса генов антибиотикорезистентности, не участвует в механизме транслокации и, более того, способствует уменьшению накопления генов антибиотикорезистентности в резистоме кишечника. Данный штамм может использоваться совместно со всеми системными антибактериальными средствами из группы препаратов с кодом J01 анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных средств, широко применяющимися в терапии бактериальных инфекций, без какого-либо временного интервала. Курс лечения препаратом, содержащим *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745, по дням соответствует курсу приема антибиотика, что способствует комплаенсу со стороны пациентов. Штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 имеет обширную доказательную базу в отношении профилактики и лечения ААД, в том числе и *C. difficile*-ассоциированной болезни, представлен во многих локальных российских и международных рекомендациях, разработанных такими профессиональными сообществами, как НАСИБ, Российское общество детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», НСОИМ, PTA WGO, ESPGHAN и др. Все это является веским основанием для включения пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в дозе 250 мг 2 раза в день (для детей от года до 3 лет) и в дозе 500 мг 2 раза в день (для детей от 3 лет и взрослых) в комплексные схемы терапии антибактериальными препаратами с первого дня на весь курс приема антибиотиков. После проведенного курса антибактериальной терапии обоснованным кажется пролонгированная коррекция микробиоты продолжительностью не менее 2–3 нед.



Поступила / Received 21.05.2025  
Принята в печать / Accepted 25.05.2025

## Список литературы / References

- Каннер ЕВ, Заплатников АЛ, Каннер ИД, Фарбер ИМ. Пробиотики и про-виоинфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):184–191. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191>.
- Kanner EV, Zaplatnikov AL, Kanner ID, Farber IM. Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):184–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191>.
- Щербак ПЛ, Нижевич АА, Аморова ВР. Антибиотик-ассоциированная диарея у детей: особенности коррекции микрофлоры. *Вопросы практической педиатрии*. 2010;5(5):44–51. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ncvjqx>.
- Shcherbakov PL, Nizhevich AA, Amirova VR. Antibiotic-associated diarrhea in children: specificity of correcting microflora. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2010;5(5):44–51. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ncvjqx>.
- Захарова ИН, Бережная ИВ, Сугян НГ. Антибиотик-ассоциированные диареи у детей: что нового? *Медицинский совет*. 2017;(19):126–133. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-126-133>.
- Zakharova IN, Berezhnaya IV, Sugyan NG. Antibiotic associated diarrheas in children: what's new? *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(19):126–133. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-126-133>.
- Плоскирева АА, Горелов АВ, Голден ЛБ. Антибиотик-ассоциированная диарея: патогенетические аспекты терапии и профилактики. *РМЖ*. 2017;25(19):1381–1384. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-associirovannaya\\_diareya\\_patogeneticheskie\\_aspekty\\_terapii\\_i\\_profilaktiki/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-associirovannaya_diareya_patogeneticheskie_aspekty_terapii_i_profilaktiki/).
- Ploskireva AA, Gorelov AV, Golden LB. Antibiotic-associated diarrhea: pathogenetic aspects of therapy and prevention. *RMJ*. 2017;25(19):1381–1384. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-associirovannaya\\_diareya\\_patogeneticheskie\\_aspekty\\_terapii\\_i\\_profilaktiki/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Antibiotik-associirovannaya_diareya_patogeneticheskie_aspekty_terapii_i_profilaktiki/).
- Горелов АВ, Усенко ДВ, Мелехина ЕВ, Музыка АД, Дзотцова ЭС, Кремплевская СП, Крикун ВС. Влияние пробиотика *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на развитие антибиотик-ассоциированного синдрома у детей, получающих системную антибактериальную терапию по поводу инфекций нижних дыхательных путей. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(2):15–22. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-15-22>.
- Gorelov AV, Usenko DV, Melekhina EV, Muzyka AD, Dzotsoeva ES, Kremplevskaya SP, Krikun VS. The effect of the *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic on the development of antibiotic-associated syndrome in children receiving systemic antibacterial therapy for lower respiratory tract infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(2):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-15-22>.
- Плоскирева АА, Голден ЛБ. Антибиотикоассоциированный синдром в клинической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(2):58–61. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xvzvul>.
- Ploskireva AA, Golden LB. Antibiotic associated syndrome in clinical practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(2):58–61. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xvzvul>.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- Алфимова АС. Проблемы контроля антибиотикорезистентности. *Российский педиатрический журнал*. 2025;28(15):15–15. Режим доступа: <https://www.rospeid.ru/jour/article/view/1256>.
- Alfimova AS. Problems of control of antibiotic resistance. *Russian Pediatric Journal*. 2025;28(15):15–15. (In Russ.) Available at: <https://www.rospeid.ru/jour/article/view/1256>.
- Guo Q, Goldenberg JZ, Humphrey C, El Dib R, Johnston BC. Probiotics for the prevention of pediatric antibiotic-associated diarrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;4(4):CD004827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004827>.
- Горелов АВ, Захарова ИН, Хавкин АИ, Кафарская ЛИ, Усенко ДВ, Бельмер СВ и др. Резолюция Совета экспертов «Дисбиоз. Ближайшие и отдаленные последствия нарушения микробиома и варианты их коррекции с помощью пробиотиков». *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(1):90–96. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201535>.
- Gorelov AV, Zakharova IN, Khavkin AI, Kafarskaya LI, Usenko DV, Belmer SV et al. Resolution of the Council of Experts "Dysbiosis. Immediate and long-term consequences of microbiome disorders and options for their correction with probiotics". *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(1):90–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201535>.
- Szajewska H, Kolodziej M. Systematic review with meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(7):793–801. <https://doi.org/10.1111/apt.13344>.
- 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. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/MPG.0000000000003633>.
- Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533–553. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000002002>.
- Gutiérrez Castellón P, Polanco Allué I, Salazar Lindo E. An evidence based Iberic-Latin American guideline for acute gastroenteritis management in infants and preschoolers. *An Pediatr*. 2010;72(3):220.e1–220.e20. (In Spanish) <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2009.11.010>.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years*. London: RCOG Press; 2009. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63844/>.
- Абдулхаков РА, Абдулхаков СР, Алексеева ОП, Алексеев СА, Андреев ДН, Барановский АЮ и др. *Гастрит и дуоденит у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 70 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/708_2).
- Новикова ВП, Барышникова НВ, Хавкин АИ, Гурова ММ, Калинина ЕЮ, Завьялова АН и др. *Гастрит и дуоденит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 88 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/837\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/837_1).
- Лобзин ЮВ, Усков АН, Бехтерева МК, Комарова АМ, Рычкова СВ, Мазанкова ЛН и др. *Ротавирусный гастроэнтерит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2023. 45 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/755\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/755_1).
- Лобзин ЮВ, Жданов КВ, Усков АН, Бехтерева МК, Рычкова СВ, Захаренко СМ. *Норовирусный гастроэнтерит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 34 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/825\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/825_1).
- Лобзин ЮВ, Жданов КВ, Усков АН, Бехтерева МК, Рычкова СВ, Захаренко СМ. *Сальмонеллез у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 47 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/703\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/703_2).
- Бурганова АН, Валишин ДА, Горелов АВ, Латыпова ГР, Новак КЕ, Усенко ДВ и др. *Сальмонеллез у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 53 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/700\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/700_3).
- Горелов АВ, Анохин ВА, Галеева НВ, Гилмуллина ФС, Козлов КВ, Козлов СС и др. *Лямблиоз у детей и взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 50 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/839\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/839_1).
- Городин ВН, Мойсова ДЛ, Чуланов ВП, Малеев ВВ, Горелов АВ, Плоскирева АА и др. *Острые кишечные инфекции (ОКИ) у взрослых: клинические рекомендации*. М.; 2024. 63 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/875\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/875_1).
- Ивашкин ВТ, Брико НИ, Горелов АВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Шелыгин ЮА и др. *Энтероколит, вызванный Clostridioides difficile (C. difficile): клинические рекомендации*. М.; 2024. 78 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/878\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/878_1).
- Аль Сабунчи ОА, Андреев ДН, Анищенко МА, Баранская ЕК, Бордин ДС, Бурков СГ и др. *Язвенная болезнь: клинические рекомендации*. М.; 2024. 107 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/277\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/277_2).
- Ивашкин ВТ, Горелов АВ, Абдулганиева ДИ, Алексеева ОП, Алексеев СА, Барановский АЮ и др. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(4):113–136. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312>.
- Ivashkin VT, Gorelov AV, Abdulganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AYU et al. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(4):113–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312>.
- Aversa Z, Atkinson EJ, Schafer MJ, Theiler RN, Rocca WA, Blaser MJ, LeBrasseur NK. Association of Infant Antibiotic Exposure With Childhood Health Outcomes. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(1):66–77. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.07.019>.
- Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016;8(1):42. <https://doi.org/10.1186/s13073-016-0303-2>.
- Zhang Y, Zhang H. Microbiota associated with type 2 diabetes and its related complications. *Food Sci Hum Wellness*. 2013;2(3-4):167–172. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2013.09.002>.
- Jose PA, Raj D. Gut microbiota in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(5):403–409. <https://doi.org/10.1097/MNH.000000000000149>.

31. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology*. 2014;146(6): 1489–1499. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>.
32. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101–2114.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.01.058>.
33. Lynch SV. Gut Microbiota and Allergic Disease. *Ann Am Thorac*. 2016;13(Suppl. 1):S51–S54. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201507-451MG>.
34. Короткий НГ, Наринская НМ, Бельмер СВ, Ардатская МД. Микробиотические и моторные расстройства желудочно-кишечного тракта при тяжелом atopическом дерматите у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(1):21–27. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/6>.
35. Korotky NG, Narinskaya NM, Belmer SV, Ardatkaya MD. Microbiotheria and motor disorders of the gastrointestinal tract in severe atopic dermatitis in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;(1):21–27. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/6>.
36. Sampson TR, Debelius JW, Thron T, Janssen S, Shastri GG, Ilhan ZE et al. Gut Microbiota Regulate Motor Deficits and Neuroinflammation in a Model of Parkinson's Disease. *Cell*. 2016;167(6):1469–1480. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.11.018>.
37. Barc MC, Charrin-Sarnel C, Rochet V, Bourlioux F, Sandré C, Boureau H et al. Molecular analysis of the digestive microbiota in a gnotobiotic mouse model during antibiotic treatment: Influence of *Saccharomyces boulardii*. *Anaerobe*. 2008;14(4):229–233. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2008.04.003>.
38. Янов ЮК, Рязанцев СВ, Абдулкеримов ХТ, Алексеенко СИ, Артюшкин СА, Гарашченко ТИ и др. Резолюция «Последствия влияния на микробиоту кишечника антибактериальной терапии, место пробиотиков в профилактике антибиотик-ассоциированного дисбиоза» (заседание экспертного совета по оториноларингологии, г. Сочи, 07.03.2024 г.). *Российская оториноларингология*. 2024;(2):111–114. Режим доступа: [https://entru.org/files/preview/2024/02/article/j\\_rus\\_LOR\\_2\\_2024-111-114.pdf](https://entru.org/files/preview/2024/02/article/j_rus_LOR_2_2024-111-114.pdf).
39. Yanov YuK, Ryazantsev SV, Abdulkherimov HT, Alekseenko SI, Artyushkin SA, Garashchenko TI et al. Resolution "Consequences of the influence of anti-bacterial therapy on the intestinal microbiota, the place of probiotics in the prevention of antibiotic-associated dysbiosis" (meeting of the expert council on otolaryngology, Sochi, March 7, 2024). *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2024;(2):111–114. (In Russ.) Available at: [https://entru.org/files/preview/2024/02/article/j\\_rus\\_LOR\\_2\\_2024-111-114.pdf](https://entru.org/files/preview/2024/02/article/j_rus_LOR_2_2024-111-114.pdf).
40. Knapp CW, Dolfing J, Ehlert PA, Graham DW. Evidence of increasing antibiotic resistance gene abundances in archived soils since 1940. *Environ Sci Technol*. 2010;44(2):580–587. <https://doi.org/10.1021/es901221x>.
41. Kläui A, Bütikofer U, Naskova J, Wagner E, Marti E. Fresh produce as a reservoir of antimicrobial resistance genes: A case study of Switzerland. *Sci Total Environ*. 2024;907:167671. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.167671>.
42. Pais P, Oliveira J, Almeida V, Yilmaz M, Monteiro PT, Teixeira MC. Transcriptome-wide differences between *Saccharomyces cerevisiae* and *Saccharomyces cerevisiae* var. *boulardii*: Clues on host survival and probiotic activity based on promoter sequence variability. *Genomics*. 2021;113(2):530–539. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.11.034>.
43. Neut C, Mahieux S, Dubreuil LJ. Antibiotic susceptibility of probiotic strains: Is it reasonable to combine probiotics with antibiotics? *Med Mal Infect*. 2012;42(7):477–483. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2017.07.001>.
44. Cifuentes SG, Prado MB, Fornasini M, Cohen H, Baldeón ME, Cárdenas PA. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 supplementation modifies the fecal resistome during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12870. <https://doi.org/10.1111/hel.12870>.
45. Захаренко СМ. Устойчивость к противомикробным препаратам и роль пробиотиков в ее преодолении. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(1):109–117. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-109-117>.
46. Zakharenko SM. Antimicrobial resistance and the role of probiotics in overcoming it. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(1):109–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-109-117>.

#### Совет экспертов:

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, 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-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Горелов Александр Васильевич**, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заместитель директора по научной работе, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-9257-0171>; [crie@pcr.ru25](mailto:crie@pcr.ru25)

**Османов Исмаил Магомедович**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный врач Москвы, главный внештатный специалист-педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; директор Университетской педиатрической клиники, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>; [osmanovim@zdrav.mos.ru](mailto:osmanovim@zdrav.mos.ru)

**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-7308-7280>; [gastropedclin@gmail.com](mailto:gastropedclin@gmail.com)

**Усенко Денис Валериевич**, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 111123, Россия, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а; <https://orcid.org/0000-0001-5232-7337>; [dusenko@rambler.ru](mailto:dusenko@rambler.ru)

**Бельмер Сергей Викторович**, д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, профессор кафедры госпитальной педиатрии №2 Института материнства и детства, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1228-443X>

**Корниенко Елена Александровна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2743-1460>; [elenkornienk@yandex.ru](mailto:elenkornienk@yandex.ru)

**Зайцева Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Научно-образовательный институт клинической медицины имени Н.А. Семашко, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; [olga6505963@yandex.ru](mailto:olga6505963@yandex.ru)

**Бережная Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени 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](mailto:berezhnaya-irina26@yandex.ru)

**Карпова Елена Петровна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой детской оториноларингологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>; [edocto@mail.ru](mailto:edocto@mail.ru)

**Тулупов Денис Андреевич**, к.м.н., доцент кафедры детской оториноларингологии, 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](mailto:tulupov-rmapo@yandex.ru)

**Бехтерева Мария Константиновна**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных заболеваний у детей факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2923-1630>; [mkbechtereva@mail.ru](mailto:mkbechtereva@mail.ru)

**Захаренко Сергей Михайлович**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; zsm1@mail.ru

**Кондюрина Елена Геннадьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, Новосибирский государственный медицинский университет; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, д. 52; <https://orcid.org/0000-0003-3250-3107>

**Краснов Виктор Валентинович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; dr.krasnov@mail.ru

**Печкуров Дмитрий Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5869-2893>

**Нижевич Александр Альбертович**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-7408-5719>

**Файзуллина Резеда Абдулахатовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7209-5737>

**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

**Гостюхина Анастасия 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; <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>; gostuhinaa@gmail.com

## Безмолвные свидетели подвига врачей Ленинградского педиатрического медицинского института в годы блокады

**З.В. Давыдова**<sup>✉</sup>, [zлата.davydova@rambler.ru](mailto:zлата.davydova@rambler.ru), **Е.Ю. Калинина, Н.М. Аничков, Е.А. Галахова, О.Л. Красногорских, Р.А. Насыров**  
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

### Резюме

В год 80-летия Победы в Великой Отечественной войне мы вспоминаем подвиг медицинских работников блокадного Ленинграда – мужественных, стойких и отважных людей. В истории войн большие города не выдерживали осаду, они или сдавались, или вымирали в связи с эпидемиями. Но Ленинград жил, работал, сражался. И вместе с родным городом сотрудники Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) – врачи, медицинские сестры, лаборанты, санитарки работали в экстремальных условиях, а студенты продолжали обучение в холодных аудиториях без электричества, при этом многие из них находились в состоянии алиментарной дистрофии. В данной статье мы обратимся к уникальным материалам, которые хранятся в архиве кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета: к протоколам патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий, изложенных в журналах Клинической больницы Ленинградского государственного педиатрического медицинского института за период с 8 сентября 1941 г. по 27 января 1944 г. Протоколы вскрытий – это летопись страшной Ленинградской блокады, наиболее тяжелой, массовой и долговременной экстремальной ситуации, которую когда-либо переживали люди в современной истории. Результатом работы прозектора всегда является сформулированный окончательный диагноз. В тяжелые годы блокады, когда вследствие недоедания, как количественного, так и качественного, переохлаждения, переутомления и психических травм, происходило изменение течения многих, в том числе и опасных, заболеваний, замедление процессов регенерации при ранениях, имела место атипичная клиническая картина острых инфекций. Правильность диагностики позволила не допустить распространение инфекций, лечить различные заболевания в условиях алиментарной дистрофии, авитаминоза. Пристальное внимание прозекторов было направлено на выявление признаков особо опасных инфекций.

**Ключевые слова:** Ленинград, Великая Отечественная война, блокада, дистрофия, инфекция, цинга

**Для цитирования:** Давыдова ЗВ, Калинина ЕЮ, Аничков НМ, Галахова ЕА, Красногорских ОЛ, Насыров РА. Безмолвные свидетели подвига врачей Ленинградского педиатрического медицинского института в годы блокады. *Медицинский совет.* 2025;19(11):18–25. <https://doi.org/10.21518/ms2025-283>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Silent witnesses of the feat of doctors of the Leningrad pediatric medical institute during the blockade

**Zlata V. Davydova**<sup>✉</sup>, [zлата.davydova@rambler.ru](mailto:zлата.davydova@rambler.ru), **Elena Yu. Kalinina, Nikolai M. Anichkov, Catherine A. Galakhova, Olga L. Krasnogorskikh, Ruslan A. Nasyrov**

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

### Abstract

In the year of the 80<sup>th</sup> anniversary of the Victory in the Great Patriotic War, we remember the feat of medical workers of besieged Leningrad – courageous, steadfast and brave people. In the history of wars, large cities did not withstand the siege, they either surrendered or died out due to epidemics. But Leningrad lived, worked, fought. And together with their hometown, the employees of the Leningrad Pediatric Medical Institute (LPMI) – doctors, nurses, lab technicians, orderlies worked in extreme conditions, and students continued their studies in cold classrooms without electricity, while many of them were in a state of alimentary dystrophy. In this article, we will turn to unique materials that are stored in the archive of the Department of Pathological Anatomy with a course of forensic medicine named after prof. D.D. Lokhova of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University – protocols of pathological anatomical and forensic autopsies, set out in the journals of the “Clinical Hospital of the Leningrad State Pediatric Medical Institute” for the period from September 8, 1941 to January 27, 1944. The autopsy protocols are a chronicle of the terrible Leningrad blockade – the most severe, massive and long-term extreme situation that people have ever experienced in modern history. The result of the prosector’s work is always a formulated final diagnosis. During the difficult years of the blockade, when due to malnutrition, both quantitative and qualitative, hypothermia, fatigue and mental trauma, there was a change in the course of many, including dangerous diseases, a slowdown in regeneration processes in wounds, an atypical clinical picture of acute infections took place. The correctness of diagnostics allowed to prevent the spread of infections, to treat various diseases in conditions of alimentary dystrophy, avitaminosis. Particularly close attention of the prosectors was directed to identifying signs of especially dangerous infections.

**Keywords:** Leningrad, Great Patriotic War, blockade, dystrophy, infection, scurvy

**For citation:** Davydova ZV, Kalinina EYu, Anichkov NM, Galakhova CA, Krasnogorskikh OL, Nasyrov RA. Silent witnesses of the feat of doctors of the Leningrad pediatric medical institute during the blockade. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-283>.

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

### «НИКТО НЕ ЗАБЫТ, И НИЧТО НЕ ЗАБЫТО»

Прошло 80 лет со дня окончания Великой Отечественной войны. О блокаде Ленинграда, о героических защитниках невольной твердыни, о «наемном убийце» фашистов – блокадном голоде существует обширная документальная литература. В этой статье нам хочется рассказать о том, как трудились прозекторы – врачи-патологоанатомы и судебные медики клинической больницы Ленинградского государственного педиатрического медицинского института в годы блокады. Замкнув кольцо блокады, фашисты четко определили ее задачи. Директива от 29 сентября 1941 г. № 1-а 1601-4 (ставка Гитлера): «...Петербург должен быть стерт с лица земли. После поражения Советской России нет никакого интереса для существования этого населенного пункта. Капитуляция этого населенного пункта, а позже Москвы, не должна быть принята даже в случае, если она была бы предложена противником». Не менее циничны слова немецкого «гуманиста», директора Мюнхенского института питания: «Ленинградцы сами умрут, только не надо выпускать ни одного человека через линию фронта. Пускай их там останется как можно больше, тогда они быстрее умрут, и мы войдем в город свободно, не потеряв ни одного солдата».

13 сентября 1941 г. командир, вошедшей в Петергоф, 1-й дивизии вермахта генерал-майор Ф. Клеффель в своем приказе подчеркнул, что именно голод будет важнейшим средством достижения поставленной цели: «Перед дивизией – новый участок фронта: окружение Петербурга с миллионами жителей. Мы будем обходиться с ним как с крепостью и голодом заставим его сдаться. Эта борьба требует, чтобы у нас не появилось ни малейшей жалости к голодающему населению, даже к женщинам и детям. Эти женщины и дети являются русскими, которые, где это только было возможно, совершали жестокие преступления в отношении наших товарищей. Поэтому я приказываю, чтобы ни один русский солдат и ни одно гражданское лицо, будь то мужчина, женщина или ребенок, не были пропущены через наш фронт. Их следует держать на расстоянии огнем наших частей, находящихся на передовой, а если они все же прорвутся – расстреливать. Каждый солдат дивизии должен быть подробно проинформирован об этом» [1].

С целью быстрого выполнения приказа – захвата города и уничтожения его населения – с чисто немецкой пунктуальностью был развязан «огненный террор». Десятки тысяч снарядов, фугасных и зажигательных бомб обрушилось на мирных жителей города. Среднесуточная продолжительность артиллерийских обстрелов от 3 до 9 часов.

С ноября 1941 г. начался голод. Бомбардировки и артобстрелы разрушили городские коммуникации. В городе

не стало элементарных коммунальных удобств: отсутствовали отопление, водопроводная вода, канализация, остановился городской транспорт.

С ноября 1941 г. установились ранние морозы. Экстремальный холод приводил к обморожениям. Таким образом, жители Ленинграда, включая детей и стариков, подверглись воздействию экстремальных факторов: массовое психоэмоциональное напряжение, развитие алиментарной дистрофии, переохлаждение и обморожение. Любая из этих форм поражения человеческого организма могла оказаться смертельной. Уничтожить жителей Ленинграда гитлеровские захватчики намеревались не только обстрелами, голодом, но и инфекционными болезнями, которые по расчетам врага неизбежно должны были вспыхнуть сначала среди населения, а затем перекинуться на войска, оборонявшие город. Поэтому Гитлер предписал после взятия Ленинграда немедленно уничтожить всех оставшихся жителей, а город взорвать, чтобы не распространялась дальше зараза, в появлении которой фашистские главари были убеждены.

Уникальным, не имеющим аналогов в мировой истории, является факт предотвращения массовых эпидемий на протяжении 3-летнего периода в крупном городе, лишенном водопровода, канализации и отопления, с учетом предельно низкого иммунитета у истощенных тяжелейшим голодом и непрерывным стрессом людей. Были приняты беспрецедентные меры по предупреждению инфекционных заболеваний. В истории человечества Ленинград останется в памяти потомков единственным городом, в котором при фатальном сочетании неблагоприятных факторов не было эпидемий. О несбывшихся надеждах на развитие эпидемий в заблокированном городе откровенно сказал взятый в плен немецкий врач-эпидемиолог: «В начале войны мы были уверены, что половина населения Ленинграда вымрет от эпидемий, а вторую добьют голод, снаряды и бомбы. Мы очень надеялись на сыпной тиф и кишечные инфекции. Наше настроение стало портиться с лета 1942 года. Блокада себя не оправдала, а голод кончился».

Ни на один день не прекращалась работа клинической больницы Ленинградского педиатрического медицинского института. Педиатрический институт на немецкой карте обстрелов значился как объект № 708 – специальная мишень, подлежащая уничтожению. Детскую больницу обстреливали по 8–10 раз в сутки, однако, благодаря заботе персонала, никто из маленьких пациентов не погиб от бомбежек – детей прятали в подвалах. Во время войны были развернуты госпитали для детей, для больных и раненых воинов, а также для гражданского населения. Институт не эвакуировали – здесь продолжали лечить детей, обучать будущих врачей, разрабатывать методы лечения

алиментарной дистрофии и других заболеваний, детское питание на основе заменителей молока, методы профилактики инфекций [2].

Производились и вскрытия. Результатом работы прозектора всегда является установление диагноза. В тяжелые годы блокады, когда вследствие недоедания, как количественного, так и качественного, переохлаждения, переутомления и психических травм происходило изменение течения многих, в том числе и опасных, заболеваний, замедление процессов регенерации при ранениях, имела место атипичная клиническая картина острых инфекций. Правильность диагностики позволила не допустить распространение инфекций, лечить различные заболевания в условиях алиментарной дистрофии [3].

Штат кафедры судебной медицины Ленинградского педиатрического медицинского института (ЛПМИ) до Великой Отечественной войны 1941 г. состоял из заведующего – профессора Александра Герасимовича Леонтьева, ассистентов А.П. Осиповой-Райской, Е.Т. Боковой, лаборанта Р.Ф. Боярчука. В 1942 г. часть студентов и сотрудников кафедры были эвакуированы из блокадного Ленинграда в Сталинабад (с 1961 г. Душанбе), где А.Г. Леонтьев организовал кафедру судебной медицины и заведовал ею до снятия Ленинградской блокады в 1944 г. С марта 1942 г. до июня 1944 г. временно исполняла обязанности заведующей кафедрой судебной медицины ЛПМИ Екатерина Тихоновна Бокова. Более того, весь период Великой Отечественной войны Екатерина Тихоновна руководила «Судебно-медицинской экспертной службой ЛГЗО» (так называлось БСМЭ в то время). Она окончила 1-й Ленинградский медицинский институт только в 1936 г., и, критично относясь к своей экспертной подготовке, Екатерина Тихоновна по совместительству работала рядовым районным судебно-медицинским экспертом. К началу Великой Отечественной войны ее экспертный опыт составлял около 5 лет, а стаж руководителя – три с половиной года. С 1941 года Е.Т. Бокова совмещала практическую работу с преподавательской деятельностью на кафедре судебной медицины ЛПМИ. Е.Т. Бокова смогла обеспечить экспертную работу в тяжелых условиях фронтального города, ее рукой написаны все приказы по СМЭЛ военного времени [4]. Умело совмещая руководство службой в очень сложное время, кафедрой, Е.Т. Бокова проводила вскрытия в прозекторской ЛПМИ. Вместе с ней работал и врач-патологоанатом кафедры патологической анатомии ЛПМИ доцент Яков Хаймович Ланда.

В годы Великой Отечественной войны большая часть коллектива кафедры патологической анатомии ЛПМИ была эвакуирована. Некоторые сотрудники кафедры (П.А. Максименко, В.А. Коленецкая) ушли на фронт. В Ленинграде из преподавателей остался лишь доцент Яков Хаймович Ланда. Он и возглавил небольшой коллектив кафедры и патологоанатомического отделения Клинической больницы ЛПМИ. Яков Хаймович Ланда был человеком высочайшей эрудиции и редкой скромности, он был безотказен в оказании помощи клиницистам, благодаря этому четверо врачей смогли подготовить и защитить кандидатские диссертации в период блокады.

Занятия в то время проводились в условиях совершенно не отапливаемых помещений. Работать приходилось в ватниках, пальто, студенты тоже не снимали верхней одежды. Согреться на короткое время можно было только у единственной печки-буржуйки, дрова для которой приходилось пилить в подвальном помещении самим же преподавателям.

## АНАЛИЗ АРХИВНЫХ ДАННЫХ

При написании этой статьи мы обратились к бесценным архивным материалам, сохранившимся на нашей кафедре, – протоколам патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий, изложенных в журналах Клинической больницы Ленинградского государственного педиатрического медицинского института за период с 8 сентября 1941 г. по 27 января 1944 г. Нами было изучено и проанализировано 2367 протоколов.

Сравнительный анализ распространенности причин смерти у детей разного возраста проводился с применением точного критерия Фишера для таблиц сопряженности признаков  $13 \times 4$  (у детей от 0 до 3 лет) и  $9 \times 4$  (у детей от 4 до 11 и 12–17 лет) в разные годы с вычислением доли той или иной причины смерти. Статистически значимыми считали результаты при  $p < 0,05$ . Вычисления производились с применением встроенных функций Excel из прикладного пакета Microsoft Office 2010 и алгоритма статистической обработки данных StatXact-8 с программной оболочкой Cytel Studio version 8.0.0. Все данные представлены в виде средних значений доли причины смерти и указаны верхняя и нижняя граница 96% доверительного интервала.

В годы блокады количество вскрытий в ЛПМИ было значительно меньшим (в 1941-м – 380; 1942-м – 724, 1943-м – 864, 1944-м – 163), чем в предвоенные годы (в 1939-м – 1868, 1940-м – 2366), но, как и в мирное время, секционный материал подвергался гистологической обработке, бактериологическому и вирусологическому исследованиям. Всего за период 1941–1944 гг. было исследовано 2113 трупов детей (табл. 1).

Все годы войны и блокады в ЛПМИ работали акушерская клиника и отделение для новорожденных и недоношенных детей. Зимой 1941–1942 гг. возросла общая смертность новорожденных, достигшая 35–37%. Подробную клинико-статистическую характеристику новорожденных периода блокады Ленинграда дал профессор кафедры госпитальной педиатрии А.Н. Антонов. Он писал: «В период особенно глубокого голодания (1-е полугодие 1942 г.) число мертворождений повысилось более чем вдвое против обычного (до 5,6%), число детей, родившихся недоношенными, достигло небывало высоких цифр (41,2%). Число доношенных детей с большим весом при рождении резко снизилось, и, наоборот, резко увеличилось число маловесных детей. Физиологическое падение в весе продолжалось дольше обычного, и величина средней потери веса была больше обычной. Заболеваемость новорожденных детей в этом периоде была необычно высока (32,3%), что отчасти должно быть поставлено в связь с их низкой жизнеспособностью» [2].

- **Таблица 1.** Распространенность причин смерти детей от 0 до 3 лет за период с 1941 по 1944 г. (по материалам протоколов патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий)
- **Table 1.** Prevalence of causes of death of children aged 0 to 3 years for the period from 1941 to 1944 (based on the protocols of pathological anatomical and forensic autopsies)

Причины смерти	Годы			
	1941	1942	1943	1944
Мертворожденные	0,57 (0,48; 0,66)	0,41 (0,34; 0,47)	0,55 (0,49; 0,61)	0,42 (0,25; 0,59)
Недоношенность	0,02 (0,004 ; 0,06)	0,04 (0,02; 0,07)	0,02 (0,01; 0,05)	0,04 (0,004 ; 0,15)
Истощение	0,06 (0,02; 0,11)	0,17 (0,12; 0,22)	0,07 (0,04; 0,11)	0,13 (0,04; 0,27)
Заболевания органов ЖКТ	0,10 (0,05; 0,16)	0,15 (0,11; 0,20)	0,13 (0,10; 0,18)	0,14 (0,05; 0,29)
Заболевания органов ДС	0,08 (0,04; 0,14)	0,09 (0,06; 0,14)	0,12 (0,08; 0,16)	0,07 (0,01; 0,20)
Врожденные заболевания	0,08 (0,04; 0,14)	0,05 (0,03; 0,08)	0,05 (0,02; 0,08)	0,10 (0,03; 0,23)
Родовая травма	0,02 (0,004; 0,06)	0,01 (0,001; 0,02)	0 (0; 0,02)	0,04 (0,004; 0,15)
Инфекционные заболевания	0,07 (0,03; 0,12)	0,08 (0,05; 0,12)	0,06 (0,03; 0,09)	0,07 (0,01; 0,20)
Заболевания костно-мышечной системы	0 (0; 0,02)	0 (0,00; 0,01)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,08)
Онкологические заболевания	0 (0; 0,02)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,08)
Заболевания органов ССС	0 (0; 0,02)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,08)
Авитаминоз	0 (0; 0,02)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,08)
Огнестрельная травма	0 (0; 0,02)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,01)	0 (0; 0,08)

Примечание:  $p = 7,23 \times 10^{-9}$ ; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДС – дыхательная система; ССС – сердечно-сосудистая система. Представлены значения для 96% ДИ.

По данным А.Ф. Тура, в довоенное время количество недоношенных детей в Ленинграде не превышало 9–10% по отношению ко всем живым новорожденным, в январе 1942 г. число недоношенных детей достигло 40,8%; в марте – 62%; в IV квартале 1942 г. – 20,0%; в декабре 1943 г. – 17,0%, в 1-м полугодии 1944 г. – 11,8% [5]. Результаты нашего исследования показали, что ведущими причинами смерти новорожденных являлись недоношенность (более 40%), истощение (26%), родовая травма (15%). Заведующий кафедрой акушерства ЛПМИ И.И. Богоров отмечал: «Мы теряли более одной трети родившихся младенцев; это, конечно, было очень чувствительным при чрезвычайной ограниченности числа родившихся тогда детей» [6]. Высокий показатель объясняли, главным образом, большим процентом недоношенных детей. В то же время во всех группах новорожденных наблюдалась более высокая смертность по сравнению с мирным временем. Так, среди недоношенных умирало в среднем до 50% детей (до войны – не более 22–26%), среди доношенных – 12% (до войны – не более 1,5–2%).

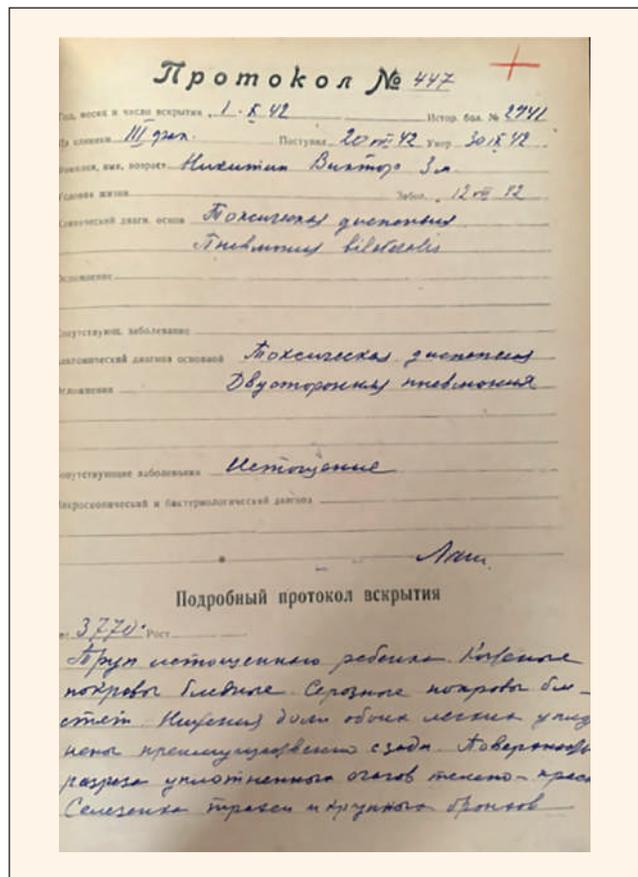
Неблагоприятные условия жизни в осажденном городе не могли не отразиться на показателях смертности детей первого года жизни (581 случай). После небольшого снижения смертности детей 1-го года жизни (78 случаев в 1941 г.), обусловленного массовой эвакуацией, уже с октября 1941 г. отмечался значительный рост числа умерших младенцев (210 случаев в 1942 г. и 257 в 1943 г.). Ведущей причиной смерти детей 1-го года жизни явилось истощение. На рис. 1 представлен протокол вскрытия: «Подобный протокол вскрытия. Вес 3770 гр. Труп истощенного ребенка. Кожные покровы бледные. Серозные покровы

блестят. Нижние доли обоих легких уплощены преимущественно сзади. Поверхность разреза уплотненных очагов темно-красная. Слизистые трахеи и крупных бронхов...».

Но не только от алиментарной дистрофии умирали ленинградские дети. К 1943 г. сформировалась следующая структура причин смерти малышей в возрасте до 3 лет, проходивших лечение в клинике Педиатрического института: истощение – 28%, заболевания органов желудочно-кишечного тракта (энтероколиты, токсическая диспепсия) – 22%, бронхиты и пневмонии составляли до 21%, детские инфекции – 14% (табл. 1). Результаты нашего исследования и данные других авторов [7] показывают, что резко снизилась заболеваемость краснухой, ветрянкой, капельными и летучими инфекциями, хотя, учитывая снижение иммунитета у истощенных детей и условия блокадной жизни, можно было предположить резкое увеличение острых инфекционных болезней (ОИБ) (табл. 2, 3). Но эпидемиологическая ситуация, связанная с заболеваемостью дифтерией, имела крайне неблагоприятный характер. Преобладали токсические и токсико-геморрагические формы, часто развивались осложнения (миокардиты, полиневриты), наблюдалось тяжелое течение, присутствовал очень высокий процент досуточной летальности (более 35% детей, погибших от дифтерии, находились в больнице менее суток).

С осени 1941 г. среди больных лечебных учреждений заметно увеличилось число школьников и подростков. В конце ноября и в декабре 1941 г. у населения города из-за нехватки продовольствия наблюдалось развитие дистрофических состояний, и появились массовые случаи заболевания алиментарной дистрофией, которая

- **Рисунок 1.** Протокол вскрытия ребенка, умершего в возрасте 3 месяцев. Диагноз «Токсическая диспепсия. Двусторонняя пневмония». Врач Ланда Я.Х.
- **Figure 1.** Autopsy report of a child who died at the age of 3 months. Diagnosis: "Toxic dyspepsia. Bilateral pneumonia". Doctor Landa Ya.Kh.



встречалась чаще у детей. Блокадной зимой 1941–1942 гг. эти дети оказались в особенно неблагоприятных условиях жизни, поскольку имели недостаточный пищевой паек, получая продовольственные карточки по социальной группе иждивенцев, а в начале блокадных месяцев не были охвачены системой общественного питания [8]. В этот период часто наблюдали присоединение к дистрофическому состоянию острых желудочно-кишечных расстройств (табл. 2, 3). Среди дистрофических диарей выделяли группу с характерным слизистым гемоколитом. И хотя течение этих заболеваний было относительно легким, они нередко заканчивались летально. Вопрос о природе этих диарей долгое время оставался невыясненным. По мнению многих врачей, причиной диарей при истощении являлось нарушение моторной (функциональной) деятельности желудочно-кишечного тракта.

Цинга (скорбут) была выявлена у 2/3 ленинградских детей блокадного времени [9]. Необходимо отметить, что в период тяжелейшего голода цинга на вскрытии не выявлялась, авитаминоз появился позже: у истощенных, страдающих затяжной диареей (в нашем исследовании максимальное количество больных приходится на 1943 г., это дети в возрасте 12–17 лет). К общим ранним клиническим проявлениям цинги относится повышенная возбудимость,

раздражительность, бессонница. Проявления цинги у истощенных были выражены слабо. Главным ее проявлением являлись точечные кровоизлияния на коже конечностей, живота, туловища, на слизистых оболочках. На рис. 2 представлен протокол вскрытия девочки, 14 лет:

«Протокол №133. Врач Ланда Я.Х.

Год, месяц и число вскрытия: 30/IV-42 г. История болезни №1744.

Из клиники: I Хир. ст. Поступил: 24/IV-42 г. Умер: 28/IV-42 г. Фамилия, имя, возраст: Васильева Евгения, 14 лет.

Условия жизни: из распределителя. Забол.: без сведений.

Клинический диагноз. Основной: Дистрофия III. Цинга. Пиодермия.

Осложнение: Флегмона правого плеча.

Сопутствующее заболевание: Малярия. Афтозный стоматит.

Анатомический диагноз основной: Истощение.

Осложнения: Скорбут. Геморрагический диатез. Флегмона правого плеча. Отеки.

Сопутствующие заболевания: Малярия.

Подробный протокол вскрытия.

Труп истощенной девочки. На коже брюшной стенки точечные кровоизлияния. Нижние конечности отечны. В области верхней трети правого плеча с внутренней стороны дефект кожи и мягких тканей овальной формы размерами 10 x 6 см, дно и края дефекта покрыты гнойными массами; глубина дефекта до 5 см в области подмышечной ямки. Правое лёгкое лежит свободно. Нижняя доля левого лёгкого сращена с пристеночной плеврой. Слизистая трахеи и крупных бронхов блестящая. Правое лёгкое воздушное, пушистое. В нижней доле левого лёгкого большой очаг уплотнения ткани. Поверхность разреза его мелкозернистого вида, отделяет гноевидные массы. Мышца сердца бледно-красная, блестящая, клапаны без особенностей. Слизистая желудка и кишечника бледно-розовая, блестящая. Печень обычного вида, красно-бурого цвета. Селезёнка маленькая, умеренной плотности; поверхность разреза тёмно-красная. Поверхность почек гладкая бледно-серого цвета; ткань плотная, рисунок ясный. Череп не вскрыт».

Нередко обнаруживались следы кровоизлияний в виде очаговой точечной пигментации кожи или же пигментации в виде полос на передней поверхности голени. С цингой связан геморрагический характер пневмоний, плевритов, полисерозитов. Под влиянием цинги замедлялось заживление ран, краевая эпителизация развивалась с опозданием. Отмечалось замедление сращения переломов костей. В блокаду Ленинграда имела место полигипоавитаминозная болезнь с более яркой картиной одного из авитаминозов, но основной причиной авитаминозов был голод.

Патология детей существенно менялась в разные периоды блокады, и педиатры тщательно отслеживали эти изменения. Так, в 1941–1942 гг. в наиболее тяжелый период целый ряд болезней стал большой редкостью, например, дети почти не болели крупозной пневмонией, ревматизмом, ангинами, скарлатиной, острым нефритом, бронхиальной астмой, т.е. заболеваниями, в патогенезе

- **Таблица 2.** Распространенность причин смерти детей от 4 до 11 лет за период с 1941 по 1944 г. (по материалам протоколов патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий)
- **Table 2.** Prevalence of causes of death of children aged 4 to 11 years for the period from 1941 to 1944 (based on the protocols of pathological anatomical and forensic autopsies)

Причины смерти	Годы			
	1941	1942	1943	1944
Истощение	0,02 (0,0001; 0,12)	0,10 (0,05; 0,18)	0,31 (0,23; 0,41)	0,05 (0,003; 0,20)
Заболевания органов ЖКТ	0,33 (0,18; 0,52)	0,23 (0,15; 0,34)	0,14 (0,08; 0,22)	0,12 (0,03; 0,30)
Заболевания органов ДС	0,08 (0,02; 0,22)	0,23 (0,15; 0,34)	0,20 (0,13; 0,29)	0,12 (0,03; 0,30)
Инфекционные заболевания	0,30 (0,15; 0,48)	0,21 (0,13; 0,31)	0,16 (0,09; 0,24)	0,30 (0,14; 0,52)
Заболевания костно-мышечной системы	0,08 (0,02; 0,22)	0,05 (0,01; 0,11)	0,03 (0,01; 0,08)	0,14 (0,04; 0,33)
Онкологические заболевания	0,08 (0,02; 0,22)	0,07 (0,03; 0,15)	0,11 (0,06; 0,18)	0,09 (0,02; 0,28)
Заболевания органов ССС	0,10 (0,03; 0,25)	0,10 (0,05; 0,18)	0,06 (0,02; 0,11)	0,19 (0,06; 0,38)
Авитаминоз	0 (0; 0,09)	0 (0; 0,04)	0 (0; 0,03)	0 (0; 0,12)
Огнестрельная травма	0 (0; 0,09)	0,01 (0,00004; 0,05)	0 (0; 0,03)	0 (0; 0,12)

Примечание:  $p = 1,44 \times 10^{-8}$ . ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДС – дыхательная система; ССС – сердечно-сосудистая система. Представлены значения для 96% ДИ.

- **Таблица 3.** Распространенность причин смерти детей от 12 до 17 лет за период с 1941 по 1944 г. (по материалам протоколов патологоанатомических и судебно-медицинских вскрытий)
- **Table 3.** Prevalence of causes of death of children aged 12 to 17 years for the period from 1941 to 1944 (based on the protocols of pathological anatomical and forensic autopsies)

Причины смерти	Годы			
	1941	1942	1943	1944
Истощение	0,03 (0,002; 0,15)	0,13 (0,05; 0,25)	0,08 (0,02; 0,19)	0,02 (0,00; 0,15)
Заболевания органов ЖКТ	0,36 (0,20; 0,54)	0,25 (0,13; 0,40)	0,26 (0,14; 0,39)	0,21 (0,08; 0,40)
Заболевания органов ДС	0,34 (0,18; 0,53)	0,34 (0,21; 0,49)	0,23 (0,12; 0,37)	0,42 (0,23; 0,62)
Инфекционные заболевания	0,17 (0,07; 0,34)	0,13 (0,05; 0,25)	0,12 (0,05; 0,24)	0,15 (0,05; 0,33)
Заболевания костно-мышечной системы	0 (0; 0,09)	0 (0; 0,07)	0 (0; 0,06)	0 (0; 0,11)
Онкологические заболевания	0 (0; 0,09)	0 (0; 0,07)	0 (0; 0,06)	0,00 (0,00; 0,11)
Заболевания органов ССС	0,08 (0,02; 0,23)	0,10 (0,03; 0,22)	0,08 (0,02; 0,19)	0,08 (0,01; 0,25)
Авитаминоз	0 (0,00; 0,09)	0,05 (0,01; 0,15)	0,22 (0,12; 0,36)	0,13 (0,03; 0,30)
Огнестрельная травма	0,02 (0,00; 0,12)	0,01 (0,00; 0,09)	0,01 (0,0001; 0,08)	0 (0; 0,11)

Примечание:  $p = 0,01343$ ; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ДС – дыхательная система; ССС – сердечно-сосудистая система. Представлены значения для 96% ДИ.

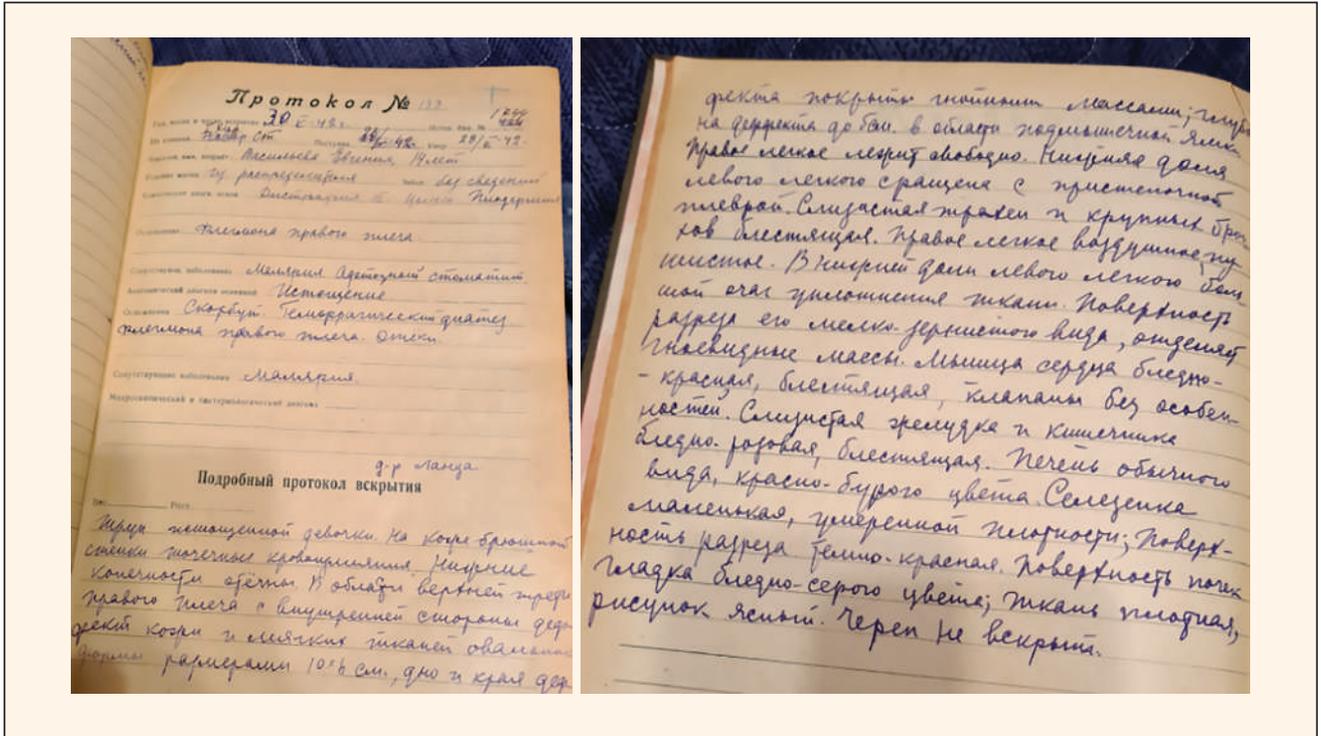
которых решающая роль принадлежит повышенной реактивности организма. Кроме того, педиатры отмечали значительные изменения в самом течении некоторых заболеваний: в то время как одни болезни приняли более доброкачественный характер (та же скарлатина), другие протекали весьма тяжело. Изменился характер дизентерии: исчезли острые токсические формы – стали доминировать затяжные со скудными клиническими проявлениями, которые, однако, неблагоприятно влияли на течение и исход алиментарной дистрофии.

Но одно из первых мест среди заболеваний, отличавшихся особенно тяжелым течением в этот период, занял туберкулез. Основной отличительной чертой блокадного туберкулеза является лимфо- и гематогенное распространение инфекции, а также экссудативный характер воспаления. Одним из характерных проявлений блокадного

туберкулеза является частое поражение лимфатических узлов. Наиболее часто поражались узлы ворот легкого, реже средостения, забрюшинные, подмышечные. Лимфатические узлы имели вид крупных опухолевидных образований, которые на разрезе представляли сплошной казеозный некроз. Другим характерным проявлением блокадного туберкулеза явилось частое вовлечение в патологический процесс серозных покровов, в частности, плевры. Третьей особенностью блокадного туберкулеза считают частую гематогенную генерализацию в виде острейшего туберкулезного сепсиса [10].

В прозекторской производили исследование трупов и взрослых (всего 136 случаев): пациенты попадали с ранениями (8 случаев огнестрельно-взрывной травмы), умирали беременные и роженицы (11 случаев), были отравления (1 случай), истощения (27 случаев), авитаминозы

- Рисунок 2. Протокол вскрытия девочки 14 лет
- Figure 2. Autopsy report of a 14-year-old girl



(15 случаев), заболевания органов дыхательной системы (16 случаев), сердечно-сосудистой системы (21 случай), желудочно-кишечного тракта (16 случаев), онкологические заболевания (10 случаев), инфекционная патология (9 случаев).

Госпитализировали в клинику и оказывали помощь пострадавшим с огнестрельной травмой. В исследуемых материалах мы встретили 8 случаев огнестрельно-взрывной травмы: из них 4 детей и 4 взрослых; выявлено 3 ранения в голову (2 слепых, 1 сквозное), 1 сквозное ранение грудной клетки, 3 проникающих слепых ранения брюшной полости, 1 сквозное ранение нижних конечностей. Непосредственной причиной смерти в 62,5% случаев явилась острая кровопотеря, в 37,5% случаев – повреждение вещества головного мозга с развитием септического состояния.

25 июля 1942 г. в морге проведено исследование трупа 3-летней девочки, которая с тяжелым огнестрельным ранением была госпитализирована в хирургическое отделение клиники ЛПМИ. Несмотря на тяжесть состояния

и дефицит лекарственных средств, ребенок на протяжении 22 дней находился на лечении в стационаре, и непосредственной причиной смерти явилась не сама травма, а ее осложнение – сепсис.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К сожалению, до сих пор точно неизвестно, сколько детских жизней спасли ленинградские педиатры. Известно также, сколько врачей, медсестер, санитарок и студентов погибли. Но известно, что самый страшный эксперимент гитлеровцев – одновременное уничтожение тысяч детей голодом, холодом, болезнями и огнем – в блокаде Ленинграда провалился. Мы навсегда сохраним в наших сердцах память о подвиге, стойкости и верности долгу врачей и самоотверженности ленинградцев.

Поступила / Received 12.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 28.06.2025  
Принята в печать / Accepted 30.06.2025



## Список литературы / References

1. Ломагин НА. В тисках голода. Блокада Ленинграда в документах германских спецслужб, НКВД и письмах ленинградцев. М.: Яуза-каталог; 2017. 489 с.
2. Иванов ДО, Микиртичан ГЛ, Савина ИА, Ляхов ИД, Петренко ЮВ, Ляхова ВА и др. Ленинградский полк педиатров. На страже здоровья войны вопреки. СПб.: СПбГПМУ; 2025. 296 с. Режим доступа: <https://pl.spb.ru/oegallery/item.php?ID=70490>.
3. Аничков НМ. 12 очерков по истории патологии и медицины. СПб.: Синтез Бук; 2013. 239 с. Режим доступа: <https://spblib.ru/en/catalog/-/books/12882393-12-ocherkov-po-istorii-patologii-i-meditsiny>.
4. Калинина ЕЮ, Давыдова ЗВ, Насыров РА, Аничков НМ, Назаров ЮВ, Мамойлова НЕ. Врач, ученый, руководитель. Памяти Екатерины Тихоновны Боковой. *Педиатр*. 2020;11(3):135–138. <https://doi.org/10.17816/PED113135-138>.
5. Тур АФ. Алиментарные дистрофии у детей Ленинграда в 1941–1944 гг. В: Маслов МС, Тур АФ, Воловик АБ, Менделева ЮА (ред.). *Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда: сборник 2*. Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, ЛПМИ; 1946. С. 5–15.
6. Богоров ИИ. Об особенностях работы женских консультаций Ленинграда по обслуживанию беременных в период блокады 1941–1942 гг. В: *Сборник работ членов Ленинградского акушерско-гинекологического общества за время войны и блокады*. Л.: Гос. изд-во мед. лит., Ленинградское отделение; 1943. Вып. 1. С. 92–96.

7. Ерусалимчик ГЛ. Особенности течения острых инфекционных болезней в Ленинграде в условиях блокады. В кн.: *Работы Ленинградских врачей за годы Отечественной войны*. Вып. 6. Л.: Ленмедгиз; 1945. С. 206–209.
8. Маслов МС, Тур АФ, Воловик АБ, Менделева ЮА (ред.). *Вопросы педиатрии в дни блокады Ленинграда: сборник 2*. Л.: Медгиз, Ленинградское отделение, ЛГПМИ; 1946.
9. Тур АФ. Расстройства питания и другие заболевания у детей Ленинграда в 1941–1943 гг. *Педиатрия*. 1944;(4):10–16.  
Tur AF. Eating disorders and other diseases in children of Leningrad in 1941–1943. *Pediatrya*. 1944;(4):10–16. (In Russ.)
10. Базан ОИ. *Патологоанатомическая служба в блокадном Ленинграде. Научный анализ, личные воспоминания специалиста*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2006. 123 с.

#### **Вклад авторов:**

Концепция статьи – **З.В. Давыдова, Н.М. Аничков, Р.А. Насыров**

Написание текста – **З.В. Давыдова, Е.Ю. Калинина**

Сбор и обработка материала – **З.В. Давыдова, Е.Ю. Калинина**

Обзор литературы – **Е.А. Галахова, О.Л. Красногорских**

Анализ материала – **Е.А. Галахова, О.Л. Красногорских**

Статистическая обработка – **Е.А. Галахова**

Редактирование – **Н.М. Аничков, Р.А. Насыров**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Н.М. Аничков, Р.А. Насыров**

#### **Contribution of authors:**

Concept of the article – **Zlata V. Davydova, Nikolay M. Anichkov, Ruslan A. Nasyrov**

Text development – **Zlata V. Davydova, Elena Yu. Kalinina**

Collection and processing of material – **Zlata V. Davydova, Elena Yu. Kalinina**

Literature review – **Catherine A. Galakhova, Olga L. Krasnogorskikh**

Material analysis – **Catherine A. Galakhova, Olga L. Krasnogorskikh**

Statistical processing – **Catherine A. Galakhova**

Editing – **Nikolay M. Anichkov, Ruslan A. Nasyrov**

Approval of the final version of the article – **Nikolay M. Anichkov, Ruslan A. Nasyrov**

#### **Информация об авторах:**

**Давыдова Злата Вячеславовна**, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6673-8230>; [zlata.davydova@rambler.ru](mailto:zlata.davydova@rambler.ru)

**Калинина Елена Юрьевна**, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой анатомии человека, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>; [drkalinina@yandex.ru](mailto:drkalinina@yandex.ru)

**Аничков Николай Мильевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-1834-7881>; [anichkov@bk.ru](mailto:anichkov@bk.ru)

**Галахова Екатерина Александровна**, ассистент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0006-0685-3567>; [galahova.cater@yandex.ru](mailto:galahova.cater@yandex.ru)

**Красногорских Ольга Леонидовна**, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>; [krasnogorskaya@yandex.ru](mailto:krasnogorskaya@yandex.ru)

**Насыров Руслан Абдуллаевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии с курсом судебной медицины имени профессора Д.Д. Лохова, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>; [ran53@mail.ru](mailto:ran53@mail.ru)

#### **Information about the authors:**

**Zlata V. Davydova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Professor D.D. Lohov Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6673-8230>; [zlata.davydova@rambler.ru](mailto:zlata.davydova@rambler.ru)

**Elena Yu. Kalinina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Human Anatomy, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7077-3584>; [drkalinina@yandex.ru](mailto:drkalinina@yandex.ru)

**Nikolai M. Anichkov**, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Professor D.D. Lohov Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1834-7881>; [anichkov@bk.ru](mailto:anichkov@bk.ru)

**Catherine A. Galakhova**, Assistant of Professor D.D. Lohov Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-0685-3567>; [galahova.cater@yandex.ru](mailto:galahova.cater@yandex.ru)

**Olga L. Krasnogorskikh**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Professor D.D. Lohov Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6256-0669>; [krasnogorskaya@yandex.ru](mailto:krasnogorskaya@yandex.ru)

**Ruslan A. Nasyrov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Professor D.D. Lohov Department of Pathological Anatomy with a Course of Forensic Medicine, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8120-2816>; [ran53@mail.ru](mailto:ran53@mail.ru)

# Новые технологии прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных

Н.В. Харламова<sup>✉</sup>, nataliakhar13@yandex.ru, А.В. Будалова, Р.С. Разборова, М.А. Ананьева, Ю.А. Иваненкова, С.Б. Назаров

Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

## Резюме

**Введение.** Внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) у глубоконедоношенных новорожденных значительно влияют на течение раннего неонатального периода и могут существенно влиять на исходы их выхаживания.

**Цель.** Разработать новые способы прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.

**Материалы и методы.** Обследовано 227 глубоконедоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед.: 1-ю группу составили 125 детей с ВЖК различной степени тяжести, в том числе 1а подгруппу – 80 с ВЖК I степени, 1b – 39 с ВЖК II степени, 1с – 6 детей с ВЖК III степени; 2-ю группу (группу сравнения) составили 102 глубоконедоношенных ребенка без ВЖК. Проведен анализ состояния здоровья матерей новорожденных детей, течения настоящей беременности и родов, течения периода ранней неонатальной адаптации; исследованы лабораторные показатели: нейромодулин (growth associated protein-43 (GAP-43), β-аррестин-2, тромбоцитарные индексы у детей в зависимости от ВЖК. Проведен расчет факторов риска с применением программы «Open Epi».

**Результаты и обсуждение.** Факторами риска формирования ВЖК являются отсутствие или неполная антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома, тяжелая асфиксия при рождении, проведение инвазивной искусственной вентиляции легких. Факторами, способствующими профилактике ВЖК, являются плацентарная недостаточность и синдром задержки внутриутробного развития. Выявлено значение концентрации GAP-43 и β-аррестина-2 в сыворотке крови новорожденного для развития ВЖК вне зависимости от степени недоношенности. Развитие ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных сопряжено с высокими показателями гранулярности тромбоцитов ( $p = 0,002$ ) и низкими – тромбоцита ( $p = 0,004$ ), при более высоких уровнях кальция в крови.

**Выводы.** Результаты исследования позволили разработать новые способы прогнозирования ВЖК у глубоконедоношенных пациентов для возможности персонализированного подхода к их ведению.

**Ключевые слова:** глубоконедоношенные новорожденные, внутрижелудочковые кровоизлияния, способы прогнозирования, нейромодулин, β-аррестин-2, тромбоцитарные индексы

**Благодарности.** Исследование выполнено в рамках гранта Российского научного фонда № 24-25-00364 «Выявление новых механизмов формирования здоровья и исходов перинатальной патологии у детей, родившихся глубоконедоношенными».

**Для цитирования:** Харламова НВ, Будалова АВ, Разборова РС, Ананьева МА, Иваненкова ЮА, Назаров СБ. Новые технологии прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных. *Медицинский совет.* 2025;19(11):26–36. <https://doi.org/10.21518/ms2025-192>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## New technologies for predicting intraventricular hemorrhages in very preterm newborns

Natalia V. Kharlamova<sup>✉</sup>, nataliakhar13@yandex.ru, Anastasia V. Budalova, Regina S. Razborova, Maria A. Ananyeva, Yulia A. Ivanenkova, Sergey B. Nazarov

Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia

## Abstract

**Introduction.** Intraventricular hemorrhages (IVH) in extremely preterm newborns significantly affect the course of the early neonatal period and can significantly affect the outcomes of their care.

**Aim.** Study is to develop new methods for predicting intraventricular hemorrhages (IVH) in very preterm newborns.

**Materials and methods.** A total of 227 extremely preterm infants with a gestational age of less than 32 weeks were examined: Group 1 consisted of 125 infants with IVH of varying severity, including subgroup 1a – 80 with IVH of grade I, 1b – 39 with IVH of grade II, 1c – 6 infants with IVH of grade III; Group 2 consisted of 102 extremely premature infants without IVH. The analysis of the health status of mothers of newborn children, the course of the current pregnancy and childbirth, the course of the early neonatal adaptation period was carried out; laboratory parameters were studied: neuromodulin (GAP-43), β-arrestin-2, platelet indexes in children depending on IVH. Risk factors were calculated using the “Open Epi” program.

**Results and discussion.** Risk factors for the development of IVH include the absence or incomplete antenatal prevention of respiratory distress syndrome, severe asphyxia at birth, and invasive artificial ventilation. Factors that contribute to the prevention of IVH include placental insufficiency and intrauterine growth retardation syndrome. The significance of the concentration of GAP-43 and  $\beta$ -arrestin-2 in the blood serum of a newborn for the development of IVH was revealed, regardless of the degree of prematurity. The development of IVH in very preterm newborns is associated with high platelet granularity ( $p = 0.002$ ) and low -thrombocrit ( $p = 0.004$ ).

**Conclusion.** The results of the study made it possible to develop new methods for predicting IVH in extremely preterm patients to enable a personalized approach to their management.

**Keywords:** very preterm newborns, intraventricular hemorrhages, technologies of prognosis, neuromodulin,  $\beta$ -arrestin-2, platelet index

**Acknowledgements.** The research was carried out as part of Russian Science Foundation Grant No. 24-25-00364 for identification of new health formation mechanisms and perinatal pathology outcomes in extremely premature infants.

**For citation:** Kharlamova NV, Budalova AV, Razborova RS, Ananyeva MA, Ivanenkova JuA, Nazarov SB. New technologies for predicting intraventricular hemorrhages in very preterm newborns. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(11):26–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-192>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Сохранение здоровья детского населения в условиях сложившейся неблагоприятной демографической обстановки является приоритетной задачей здравоохранения Российской Федерации. Одной из актуальных проблем современной перинатологии и педиатрии является выживание и последующая абилитация детей, родившихся при преждевременных родах. Частота рождения глубоконедоношенных детей в разных странах и регионах РФ составляет в среднем от 0,7 до 5,0%, однако именно эта категория новорожденных определяет более 45% случаев смертности в перинатальном периоде и составляет группу самого высокого риска по младенческой смертности и формирования инвалидизирующей патологии [1, 2].

Несмотря на достижения современной неонатологии, которые в настоящее время обеспечивают высокую выживаемость глубоконедоношенных детей, такая патология, как внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) значимо влияет на течение раннего неонатального периода и в дальнейшем может существенно осложнять процесс выживания таких пациентов. ВЖК I степени чаще всего приводят к минимальным неврологическим нарушениям, а тяжелые – II и III степени – зачастую представляют серьезную угрозу для жизни глубоконедоношенного ребенка. Кроме того, ВЖК у таких недоношенных детей часто сопровождаются ранними или отсроченными осложнениями (прогрессирующая постгеморрагическая гидроцефалия, инфаркт головного мозга и др.) [3].

Внутрижелудочковые нетравматические кровоизлияния – это группа состояний у новорожденных детей, проявляющихся кровотечением в герминативный матрикс субэпендимальной области и/или желудочковой системы головного мозга нетравматического характера, которые возникают преимущественно у глубоконедоношенных новорожденных детей [4]. ВЖК у недоношенных новорожденных является полиэтиологическим заболеванием с различным сочетанием первичных и вторичных повреждающих факторов [1, 2, 5, 6], основной причиной которых являются анатомо-физиологические особенности,

которые определяют неготовность плода к интра- и постнатальным перегрузкам [7].

В качестве предикторов развития ВЖК у новорожденных, родившихся до 32-й нед. гестации с массой тела менее 1500, в литературе описаны гемодинамические нарушения в бассейне верхней полой вены и передней мозговой артерии, с учетом открытого артериального протока [8], изменения системного артериального давления и др. [9, 10].

Современные исследователи все чаще обращают внимание на изучение новых биомаркеров различных патологических состояний как в эксперименте, так и у взрослых пациентов. В исследованиях показано, что белок нейромодулин (growth associated protein-43, GAP-43) является ключевым регуляторным белком нервных окончаний и играет значимую роль в процессе развития и роста нейронов, что необходимо для формирования сложной топографии межнейронных связей, способствует росту нейронов и пластичности нервных окончаний [11]. Данные S. Morita показали, что GAP-43 высоко экспрессируется в незрелых растущих аксональных терминалах с пониженной экспрессией в процессе созревания [12]. А белки-аррестины, являясь адапторными белками, регулируют целый ряд биохимических процессов, действуя в том числе на эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), стимулируя ее активность,  $\beta$ -адренорецепторы, рецепторы, сопряженные с G-белком [13], что может иметь значение при формировании различной перинатальной патологии у детей.

Данные по исследованию биомаркеров у новорожденных детей (в т.ч. глубоконедоношенных) крайне немногочисленны, при этом, учитывая патофизиологическую роль нейромодулина и  $\beta$ -аррестина, можно предположить их значение в формировании перинатальных поражений ЦНС, в т.ч. ВЖК у недоношенных новорожденных [14, 15].

Кроме того, несмотря на многочисленные работы ученых по исследованию гемостазиологических особенностей у детей, в том числе у новорожденных [16–18], требуется уточнение и более тщательный анализ состояния тромбоцитарного звена при развитии ВЖК у глубоконедоношенных детей, что необходимо для более глубокого

понимания механизмов повреждения ЦНС у данной категории пациентов.

Учитывая высокую значимость и актуальность данной патологии у глубоконедоношенных детей и ее влияние на прогноз для жизни и здоровья ребенка в будущем, необходимо выявлять и по возможности воздействовать на все управляемые факторы риска развития ВЖК, препятствуя их реализации, с учетом новых механизмов формирования этой патологии.

**Цель** – разработать новые способы прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедошенных новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 227 новорожденных детей, родившихся при сроке гестации менее 32 нед. Исследование является проспективным когортным сравнительным нерандомизированным одноцентровым. Исследование было одобрено решением локального этического комитета ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава России (протокол № 1 от 28.11.2019).

**Критерии включения в исследование:** гестационный возраст менее 32 нед., рождение ребенка в ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ, 1–2 сут. жизни. **Критерии невключения в исследование:** факт транспортировки новорожденного из другого акушерского стационара, наличие у ребенка врожденных аномалий развития центральной нервной системы, а также хромосомных заболеваний. **Критерии исключения из исследования:** летальный исход новорожденного в раннем неонатальном периоде.

Обследованные пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ, а затем в отделении выхаживания недоношенных детей (ОВНД).

Все новорожденные в зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде были разделены на 2 основные клинические группы: 1-ю группу (основную) составили 125 детей с ВЖК различной степени тяжести, в том числе 1а подгруппу – 80 детей с ВЖК I степени, 1b – 39 новорожденных с ВЖК II степени, 1с – 6 детей с ВЖК III степени; 2-ю группу (группу сравнения) составили 102 глубоконедоношенных ребенка, не имеющих клинико-инструментальных проявлений ВЖК.

Данные о состоянии здоровья матерей обследованных новорожденных, течения настоящей беременности и родов были получены путем выкопировки данных из обменной карты беременной (форма № 113/у), истории родов (форма № 096/у). Информация о состоянии здоровья их новорожденных детей получена при клинико-лабораторном обследовании, а также из истории развития новорожденного (форма 097у).

Диагностика ВЖК у новорожденных проводилась при помощи проведения нейросонографии на ультразвуковом аппарате Logic GE Medical Systems, 2015. Исследование

проводилось в раннем неонатальном периоде на 1-е, 3-е и 7-е сут. жизни.

Лабораторные исследования проведены в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» МЗ РФ (заведующий – д.м.н., профессор С.Б. Назаров). Определение концентрации нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 осуществлялось иммуноферментным методом на анализаторе «EL-808» (США) реагентами фирмы «Cloud-Clone Corp» (США) согласно методике к наборам. Венозная кровь забиралась из центрального катетера, для определения нейромодулина кровь центрифугировали в течение 20 мин при скорости 1000xg для получения сыворотки крови, для определения  $\beta$ -аррестина-2 продолжительность центрифугирования составляла 15 мин при скорости 3000xg. Результаты концентрации нейромодулина и  $\beta$ -аррестина-2 в крови выражались в нг/мл.

Исследование концентрации кальция в сыворотке венозной крови, включенное в клинико-лабораторное обследование новорожденного, проводилось колориметрическим фотометрическим методом, результат выражался в ммоль/л.

Изучение параметров тромбоцитов проводилось на гематологическом анализаторе ADVIA 2120I (Siemens Healthcare Diagnostics Inc Tarrytown, NY, США) из 0,3 мл образца цельной венозной крови, в ручном режиме, с определением следующих показателей тромбоцитов: концентрация тромбоцитов,  $\times 10^3$  клеток/мкл (PLT), тромбоцит, % (PCT), средний объем тромбоцита, фл (MPV), ширина распределения тромбоцитов по объему (степень анизоцитоза), % (PDW), средняя концентрация компонентов тромбоцита (гранулярность), г/дл (MPC), средняя сухая масса тромбоцита, пг (MPM), концентрация больших форм тромбоцитов  $\times 10^3$  клеток/мкл (Large-Plt).

Все лабораторные исследования были проведены из образцов венозной крови, взятой у новорожденных на 1–2-е сут. жизни.

Статистическая обработка выполнялась с помощью современных методов медицинской статистики: пакета прикладных программ «Statistica 13.0» (Statsoft Inc, США), для расчета отношения шансов использовали программу «Open Epi» ([www.openepi.com](http://www.openepi.com)). Для оценки значимости различий между количественными показателями использовали непараметрические критерии Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова (при ненормальном распределении признака) и точный критерий Фишера (при нормальном распределении признака). Качественные признаки сравнивались при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона и двустороннего точечного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при значении показателя  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен ретроспективный анализ акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей обследованных новорожденных для уточнения факторов риска формирования ВЖК. Установлено, что в структуре соматической патологии матерей, родивших глубоконедошенных детей, наибольший процент составили анемия (железодефицитная и смешанной этиологии) – 27,8% (63/227),

хронические заболевания почек – 11,9% (27/227), гипертензивные расстройства – 10,6% (24/227), хронические заболевания органов пищеварения – 6,6% (15/227). При изучении течения беременности и родов установлено, что в 14,1% (32/227) случаев была диагностирована преэклампсия, в 14,5% (33/227) – угроза прерывания беременности; длительный безводный промежуток зарегистрирован у 23,3% (53/227), преждевременная отслойка плаценты – у 6,6% (15/227) пациенток. От многоплодной

- **Таблица 1.** Характеристика экстрагенитальной патологии, течения настоящей беременности и родов у матерей новорожденных в зависимости от ВЖК
- **Table 1.** Characteristics of extragenital pathology, real pregnancy course and delivery in mothers of newborns according to intraventricular haemorrhages (IVH)

Данные анамнеза	Группа 1 n = 125		Группа 2 n = 102	
	Абс.	%	Абс.	%
<b>Характеристика экстрагенитальной патологии</b>				
Анемия	38	30,4	25	24,5
Гипертензивные расстройства	14	11,2	10	9,8
Ожирение	12	9,6	4	3,9
Гестационный сахарный диабет	12	9,6	8	7,8
Хронические заболевания почек	11	8,8	15	16,7
Хронические заболевания органов пищеварения	7	5,6	8	7,8
<b>Особенности течения настоящей беременности</b>				
Беременность первая	30	24,0	34	33,3
Беременность повторная	94	75,2	68	66,7
Преэклампсия	15	12,0	17	16,7
Многоводие	5	4,0	6	5,9
Маловодие	10	8,0	8	7,8
Угроза прерывания	14	11,2	19	18,6
<b>Плацентарная недостаточность</b>	<b>40</b>	<b>32,0*</b>	<b>51</b>	<b>50,0*</b>
Кольпит	20	16,0	15	14,7
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	8	6,4	9	8,8
ОРВИ при беременности	15	12,0	10	9,8
Синдром задержки развития плода	<b>32</b>	<b>25,6*</b>	<b>45</b>	<b>44,1*</b>
<b>Особенности родов у матерей обследуемых новорожденных</b>				
Первые роды	55	44,0	45	44,1
Повторные роды	70	56,0	57	55,9
Многоплодная беременность	17	13,6	19	18,36
Длительный безводный промежуток	32	25,6	21	20,6
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	11	8,8	4	3,9
Операция кесарева сечения	86	68,8	82	80,4

Примечание. \* Достоверность различий между группами  $p < 0,05$ .

беременности рождены 16,3% (37/227) детей. Статистически значимых различий частоты развития ВЖК в зависимости от наличия или отсутствия основной патологии у их матерей не установлено (*табл. 1*).

Однако у матерей детей с ВЖК при беременности значимо **реже** встречалась плацентарная недостаточность (ОШ = 0,472 (0,227–0,984),  $p = 0,043$ ) и значимо **реже** являлся синдром задержки развития плода (ОШ = 0,534 (ДИ 0,249–1,145),  $p = 0,03$ ) (*табл. 1*).

Обследование детей показало, что на частоту развития ВЖК **не влияют** такие параметры, как пол, масса и длина тела при рождении (*табл. 2*). При этом значимым фактором защиты глубоководношенного ребенка от ВЖК является наличие синдрома задержки внутриутробного развития (ЗВУР), что согласуется с анализом особенностей течения беременности у женщин: так, в группе детей с ВЖК частота ЗВУР была значимо ниже, чем в группе без ВЖК (25,6 и 39,2% соответственно,  $p = 0,03$ , ОШ = 0,534 (0,249–1,145),  $p = 0,04$ ). При этом новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), не сформировавшие ВЖК, также чаще имели ЗВУР при рождении: из 50 детей с ЭНМТ и ВЖК 18 детей имели ЗВУР, что составляет 36,0%, в то время как из 36 новорожденных с ЭНМТ без ВЖК число детей со ЗВУР составило 24 (66,7%), показатели статистически значимо отличаются друг от друга ( $p = 0,005$ ) (*табл. 2*).

Анализируя зависимость развития ВЖК у новорожденных от назначения антенатальных глюкокортикоидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) установлено, что во 2-й группе полная профилактика РДС была проведена статистически значимо чаще, чем в 1-й группе новорожденных (50,0

- **Таблица 2.** Оценка антропометрических показателей (Me [Q25; Q75]) и физического развития глубоководношенных новорожденных при рождении
- **Table 2.** Assessment of anthropometric measures (Me [Q25; Q75]) and physical development of extremely premature infants at birth

Показатель	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
Гестационный возраст	29 [27; 30]	30 [28,5; 30,5]
Масса тела, Me [Q25; Q75]	1200 [950; 1420]	1190 [965; 1425]
Длина тела, Me [Q25; Q75]	37,0 [33,0; 39,5]	36,0 [34,0; 39,0]
Окружность головы, Me [Q25; Q75]	27,0 [25,0; 28,0]	27,0 [25,5; 28,0]
Окружность груди, Me [Q25; Q75]	24,0 [22,0; 25,0]	24,0 [23,0; 25,0]
Пол м/ж	64/61	59/43
ЭНМТ, абс/%	50/40,0%	36/35,3%
ОНМТ, абс/%	57/45,6%	55/53,9%
НМТ, абс/%	18/14,4%	11/10,8%
ЗВУР, абс/%	<b>32/25,6*</b>	<b>40/39,2*</b>
В т.ч. малый для ГВ, %	18/56,2%	24/60,0%
Маловесный для ГВ, %	14/43,8%	16/40,0%

Примечание. \* Достоверность различий между группами  $p < 0,05$ .

- **Таблица 3.** Оценка по шкале Апгар и Сильверман у обследованных глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от развития ВЖК, Ме [Q1; Q3]
- **Table 3.** Apgar and Silverman scores in the examined extremely premature infants according to the risk of IVH, Me [Q1; Q3]

Оценка	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
<b>Оценка по шкале Апгар конец 1-й мин</b>		
Ме [Q25%; Q75%], баллы	4 [3; 5]*	4 [4; 5]*
≤ 3 баллов, абс/%	34/27,2%*	13/12,7%*
4–7 баллов, абс/%	81/72,8%*	89/87,3%*
<b>Оценка по шкале Апгар конец 5-й мин</b>		
Ме [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 6]	6 [5; 6]
≤ 5 баллов, абс/ %	52/41,6%	30/29,4%
≥ 6 баллов, абс/ %	73/58,4	72/70,6%
<b>Оценка по шкале Сильверман</b>		
2–3 балла, абс/%	5/4,0%	3/2,9%
4–6 баллов, абс/%	92/73,6%	90/88,2%
> 6 баллов, абс/%	28/22,4%	9/8,9%
Ме [Q25%; Q75%], баллы	6 [5; 6]*	5 [5; 6]*

Примечание. \* Статистическая значимость различий между группами  $p < 0,05$ .

- **Таблица 4.** Состояние глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК при рождении и характеристика респираторной поддержки в зависимости от тяжести ВЖК, Ме [Q25%; Q75%]
- **Table 4.** Physical status of extremely premature infants with IVH at birth and characteristics of respiratory support according to the severity of IVH, Me [Q25%; Q75%]

Показатели, Ме [Q25%; Q75%]	ВЖК I ст. n = 80	ВЖК II ст. n = 39	ВЖК III ст. n = 6	p
Масса, г	1225 [975; 1455]	995 [960; 1160]	780 [490; 820]	$P_{I-II} = 0,047$ $P_{I-III} = 0,026$
Гестационный возраст, нед.	29,0 [27,5; 30,0]	28,5 [27,5; 29,5]	26,0 [25,0; 27,0]	$P_{I-III} = 0,021$
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин, баллы	4 [4; 5]	3 [2; 4,5]	4 [2; 4]	$P_{I-II} = 0,022$
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин, баллы	6 [5; 6]	5 [4; 6]	6 [4; 6]	$P_{I-II} = 0,015$
Длительность респираторной поддержки, ч	72 [50; 120]	255 [114; 359]	345 [200; 624]	$P_{I-II} < 0,001$ $P_{I-III} = 0,010$
<b>Способы респираторной поддержки в ОРИТН</b>				
CPAP/BiPhasic кислородная маска	49 (81,7%)**	3 (18,7%)**	0 (0%)*	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} = 0,001$
ИВЛ CPAP/BiPhasic кислородная маска	10 16,7%)**	11 (68,8%)**	5 (100%)*	$P_{I-II} = 0,001$ $P_{I-III} = 0,001$
Длительность пребывания в ОРИТН, сут	10 [7; 14]	13 [11,5; 20]	26 [19; 29]	$P_{I-II} = 0,003$ $P_{I-III} = 0,009$

Примечание. \*\* Статистическая значимость различий  $p = 0,001$ ; \*  $p = 0,003$ .

и 28,4% соответственно,  $p = 0,013$ ); следовательно, полное отсутствие профилактики РДС значимо чаще регистрировалось в группе детей с ВЖК (46,9 и 27,1% соответственно,  $p = 0,025$ ). Таким образом, полученные данные также подтверждают известный научный факт, что отсутствие или неполная антенатальная профилактика РДС являются значимым фактором риска развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 2,379 (1,1–5,148),  $p = 0,025$ ) [19]. Наше исследование также подтвердило значение асфиксии при рождении и ее тяжести для развития ВЖК у недоношенных новорожденных: более низкие значения оценки по шкале Апгар в конце 1 мин жизни были характерны для новорожденных, у которых впоследствии сформировалось ВЖК. Таким образом, тяжелая асфиксия при рождении является значимым фактором риска развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 2,776 (1,039–7,413;  $p = 0,018$ ) (табл. 3).

Корреляционный анализ показал обратную связь между степенью ВЖК и оценкой по шкале Апгар в конце 1-й мин ( $r = -0,28$ ;  $p = 0,011$ ), с оценкой по шкале Апгар в конце 5-й мин ( $r = -0,27$ ;  $p = 0,013$ ), что согласуется с известными литературными данными.

При проведении анализа риска формирования ВЖК различной степени тяжести установлено, что кроме тяжести асфиксии при рождении большое значение имеет гестационный возраст, масса тела при рождении, а также способ и длительность проведения респираторной терапии (табл. 4).

Дети, включенные в исследование, в первые минуты жизни чаще демонстрировали умеренную или тяжелую дыхательную недостаточность при оценке по шкале Сильверман, при этом дети, развившие ВЖК, имели более высокую оценку степени дыхательной недостаточности ( $p = 0,010$ ), и, как следствие, эти пациенты в дальнейшем чаще требовали проведения инвазивной респираторной терапии (РТ) (табл. 4).

Режим респираторной поддержки, в том числе искусственной вентиляции легких (ИВЛ), подбирался для каждого ребенка индивидуально в зависимости от тяжести патологии, определяющей потребность в ИВЛ, и нарушений газового состава крови. Большинство детей без ВЖК, а также дети с ВЖК I степени чаще получали респираторную терапию неинвазивными методами (CPAP/BiPhasic) с последующей кислородотерапией через маску. Новорожденные, развившие ВЖК II и III степени, чаще требовали проведения ИВЛ с рождения, затем по мере уменьшения зависимости от ИВЛ дети переводились на неинвазивную РТ (CPAP или BiPhasic) и далее на кислородную терапию через маску.

Анализ режимов ИВЛ показал, что дети, нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV») статистически значимо чаще имели ВЖК (ОШ = 10,0, ДИ 1,114–89,76;  $p = 0,010$ ). В большинстве случаев у детей, включенных в исследование, применялась пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению (Pressure Controlled Ventilation) в режимах «Assist Control», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Pressure support ventilation», либо вентиляция с двойным

управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) в режимах «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee», «Synchronized Intermittent mandatory ventilation + Volume Guarantee + Pressure support ventilation». Установлено, что пациент-триггерная ИВЛ с управляемым вдохом по давлению не являлась статистически значимым фактором риска развития ВЖК (ОШ = 2,3 (ДИ 0,208–25,66);  $p = 0,487$ ), при этом вентиляция с двойным управлением в течение вдоха (Dual Control Within A Breath) значимо снижала риск формирования ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде (ОШ = 0,139, ДИ 0,025–0,779;  $p = 0,016$ ).

Сравнивая подгруппы детей по степеням ВЖК, установлено, что общая длительность респираторной поддержки была статистически значимо меньше у детей без ВЖК в сравнении с подгруппами детей с ВЖК II и III ст. ( $p = 0,015$  и  $p = 0,041$  соответственно). При корреляционном анализе в группе детей с ВЖК установлены прямые положительные связи между степенью ВЖК и продолжительностью ИВЛ ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ), а также общей длительностью респираторной поддержки ( $r = 0,53$ ;  $p < 0,001$ ).

Следовательно, наличие выраженной дыхательной недостаточности и необходимость проведения традиционной ИВЛ является значимым фактором риска развития ВЖК II ст. и выше (ОШ = 21,59 (5,753–81,000),  $p = 0,001$ ). Дети, нуждающиеся в проведении принудительной ИВЛ («IMV/IPPV»), значимо чаще имели ВЖК (ОШ = 10,0 (1,114–89,76),  $p = 0,010$ ). Применение метода искусственной вентиляции с двойным управлением в течение вдоха значимо снижало риск развития ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Таким образом, уточнены клинические факторы риска формирования ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубококонедоношенных новорожденных: отсутствие антенатальной глюкокортикостероидной профилактики РДС (чувствительность 46,9%, специфичность 72,9%), наличие тяжелой асфиксии (чувствительность 28,4%, специфичность 87,5%), потребность в принудительных режимах ИВЛ (чувствительность 50,0%, специфичность 90,9%). Выявлены факторы, снижающие риск развития ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных: синдром задержки внутриутробного развития, плацентарная недостаточность при беременности, ИВЛ с двойным управлением в течение вдоха (чувствительность 61,5%, специфичность 81,8%), полная антенатальная профилактика РДС глюкокортикостероидами (чувствительность 50,0%, специфичность 71,6%).

С целью определения значения нейромаркеров при формировании ВЖК у глубококонедоношенных новорожденных проведено исследование концентрации GAP-43 и  $\beta$ -аррестина в крови у 129 новорожденных на 1-е сут. жизни. Результаты исследования показали, что уровень GAP-43 у детей без ВЖК составил 0,541 (0,461; 0,595) нг/мл с референсным интервалом согласно ГОСТ Р 53022.3-2008 от 0,122 до 0,982 нг/мл. У новорожденных детей с ВЖК (1-я группа) были получены более высокие концентрации GAP-43 – 1,469 (1,284; 1,966) нг/мл ( $p < 0,001$ ), референсный интервал составил от 0,541 до 2,634 нг/мл. Статистически значимые различия были также получены при

сравнении значений этого показателя у детей в зависимости от гестационного возраста ( $p < 0,001$ ) (табл. 5).

Более высокие концентрации GAP-43 в крови у глубококонедоношенных новорожденных в первые сутки жизни, по-видимому, могут быть обусловлены повреждением нейронов незрелой мозговой ткани, что может предшествовать развитию ВЖК у этой категории пациентов. Полученные различия концентрации GAP-43 в крови в зависимости от степени ВЖК свидетельствуют о том, что формированию ВЖК I степени предшествует концентрация GAP-43 1,348 (1,065; 1,525) нг/мл, что значимо ниже, чем при формировании ВЖК II степени – 1,492 (1,457; 2,134) нг/мл ( $p = 0,009$ ) и ВЖК III степени – 2,169 (1,703; 2,388) нг/мл ( $p = 0,029$ ). При этом степень ВЖК значимо положительно коррелировала с уровнем GAP-43 в крови ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ), как у детей гестационного возраста 25–27 нед. ( $r = 0,869$ ;  $p < 0,001$ ), так и ГВ 28–29 нед. ( $r = 0,771$ ;  $p < 0,001$ ) и ГВ 30–31 нед. ( $r = 0,794$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 1).

● **Таблица 5.** Концентрация GAP-43 в 1-е сут. жизни глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от гестационного возраста и наличия ВЖК, нг/мл

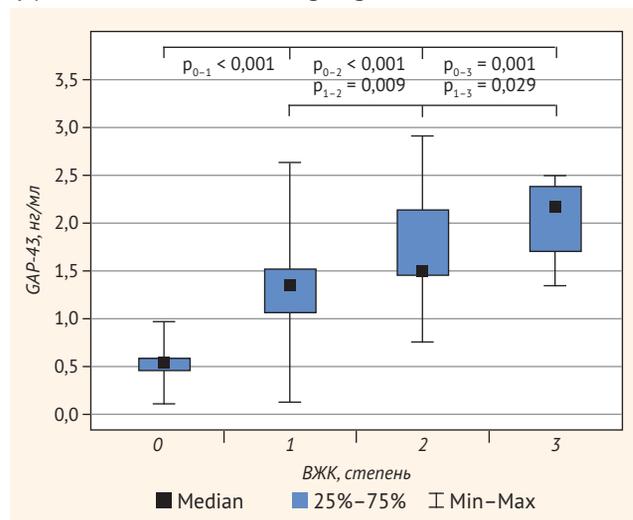
● **Table 5.** GAP-43 levels within the first 24 hours of life of extremely premature infants according to the gestational age and presence of IVH, ng/ml

Гестационный возраст, нед.	Концентрация GAP-43	
	1-я группа n = 81	2-я группа n = 48
25–31-я, n = 81	1,469 (1,284; 1,966)*	0,541 (0,461; 0,595)*
25–27-я, n = 16	1,373 (1,134; 2,059)*	0,593 (0,495; 0,641)*
28–29-я, n = 29	1,981 (1,483; 2,149)*	0,498 (0,411; 0,587)*
30–31-я, n = 36	1,427 (1,179; 1,700)*	0,541 (0,437; 0,609)*

Примечание. \* Статистическая значимость различий между группами  $p < 0,001$ .

● **Рисунок 1.** Сравнительная характеристика концентрации GAP-43 у глубококонедоношенных новорожденных в зависимости от степени ВЖК

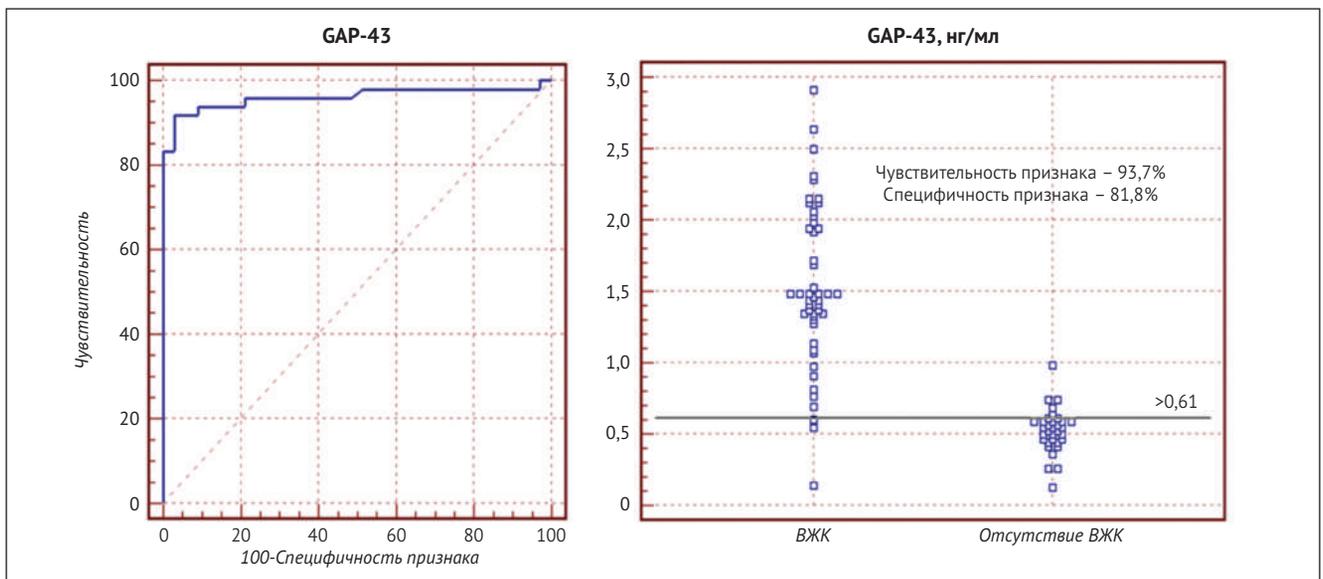
● **Figure 1.** Comparative analysis of GAP-43 levels in extremely premature infants according to grades of IVH



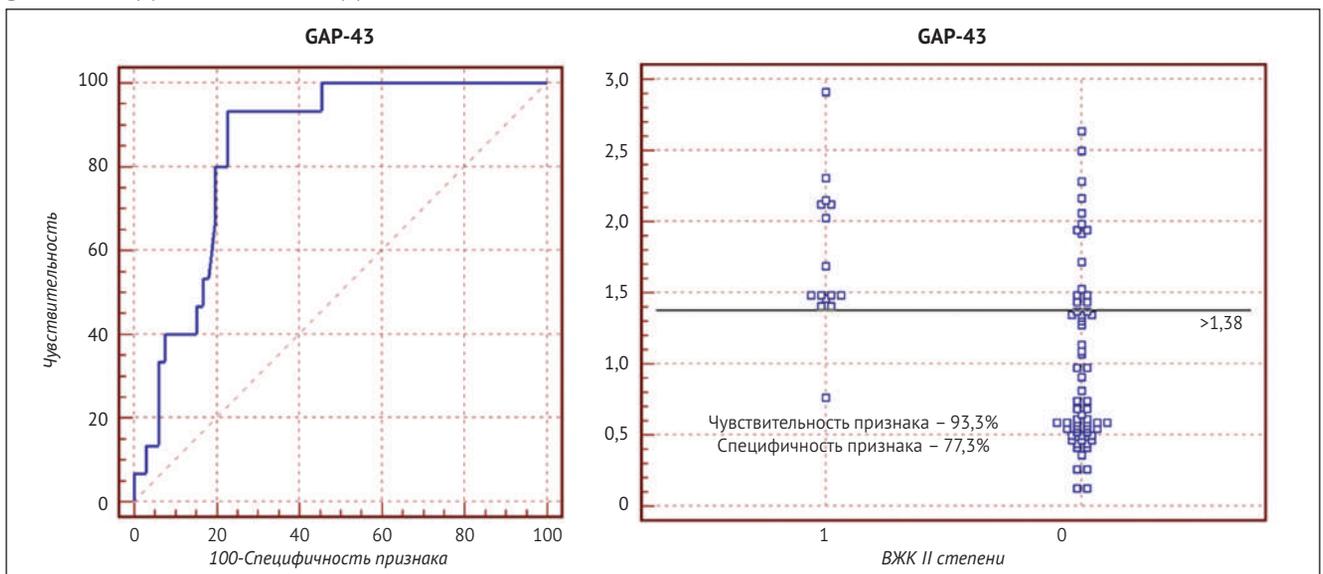
При проведении ROC-анализа установлено пороговое значение GAP-43, равное 0,61 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8% (рис. 2); 1,38 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК II степени у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 93,3% и специфичностью 77,3% (рис. 3); более 2,05 нг/мл, при превышении которого прогноз развития ВЖК III ст. у глубококондоношенных новорожденных осуществлялся с диагностической чувствительностью 75,0% и специфичностью 90,9% (рис. 4).

При изучении концентрации  $\beta$ -аррестина-2 в крови глубококондоношенных новорожденных в 1-е сут. жизни установлено, что у детей без ВЖК она составила 0,986 (0,883; 1,127) нг/мл, референсный интервал от 0,666 до 1,233 нг/мл, у детей с ВЖК был значимо ниже – 0,549 (0,307; 0,972,  $p < 0,001$ ), чувствительность составила – 65,1% и специфичность – 90,0%. По-видимому, согласно литературным данным, у глубококондоношенных новорожденных имеет место участие  $\beta$ -аррестина-2 в регуляции мозгового кровотока, созревании головного мозга и в качестве маркера гипоксического стресса [20, 21], что имеет значение при формировании ВЖК у этой группы пациентов и требует дальнейшего изучения.

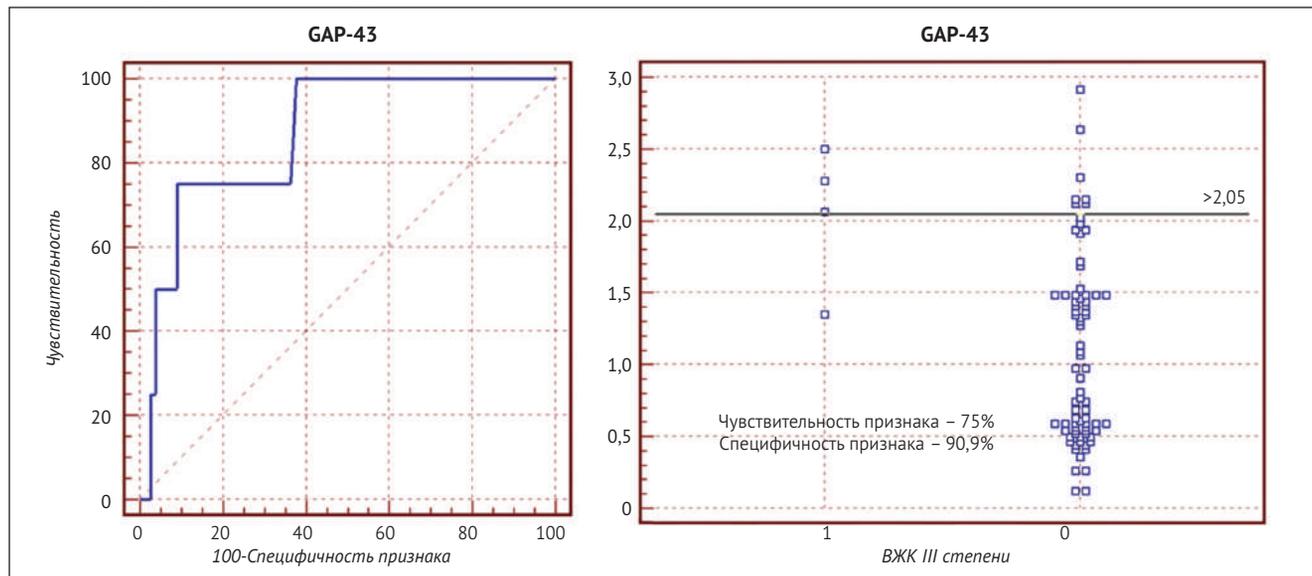
- **Рисунок 2.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с ВЖК и его отсутствием
- **Figure 2.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with and without IVH



- **Рисунок 3.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубококондоношенных новорожденных с ВЖК II степени (1) и его отсутствием (0)
- **Figure 3.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with grade II IVH (1) and without IVH (0)



- **Рисунок 4.** ROC-кривая чувствительности и специфичности и оптимальное пороговое значение концентрации GAP-43 у глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК III степени (1) и его отсутствием (0)
- **Figure 4.** Sensitivity and specificity ROC curve and the optimal GAP-43 threshold value in extremely premature infants with grade III IVH (1) and without IVH (0)



Таким образом, биохимические маркеры нейромодулин (GAP-43) и  $\beta$ -аррестин-2, показавшие в нашем исследовании статистически значимую взаимосвязь с возникновением ВЖК, могут быть использованы как потенциальные предикторы развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

На основании проведенного исследования разработаны:

- способ прогнозирования ВЖК, заключающийся в определении значения GAP-43 в крови новорожденного в 1-е сут. жизни, при значении которого 0,61 нг/мл и выше прогнозируется развитие ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных с чувствительностью 93,7% и специфичностью 81,8% [22];
- способ прогнозирования развития ВЖК у недоношенных новорожденных, заключающийся в определении прогностического индекса D по формуле:

$$D = 33,14437 + 15,33889 \times A1 - 0,56505 \times A2 - 1,09329 \times A3 + 2,406192 \times A4,$$

где A1 – масса тела новорожденного (кг); A2 – длина новорожденного (см); A3 – срок гестации в полных акушерских неделях; A4 – содержание нейромодулина (нг/мл); 33,14437 – CONSTANT. При D больше 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоконедоношенных детей с точностью 90,7%, чувствительностью 91,2% и специфичностью 88,9% [23].

На основании полученных данных разработана программа для ЭВМ «Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных (нейронная сеть)» [24], которая проводит автоматический анализ данных о состоянии глубоконедоношенного новорожденного при рождении и в течение 1-х сут. жизни, с учетом гестационного возраста, длительности реанимации ребенка в родильном зале (в мин), оценки по шкале Апгар на 5-й мин жизни, а также концентрации нейромодулина (GAP-43)

в крови (нг/мл) (рис. 5). Результатом является заключение о вероятности развития ВЖК или его отсутствию у новорожденного в раннем неонатальном периоде; при высокой вероятности развития ВЖК производится указание наиболее вероятной степени (I, II или III степени).

Важным механизмом формирования ВЖК являются нарушения процессов свертывания крови. Тромбоциты, являясь основными клетками системы гемостаза, участвуют в работе всех ее звеньев путем регуляции состояния сосудистой стенки, образования тромбов и выделения факторов свертывания [25, 26]. Количественные и качественные особенности тромбоцитарного звена, характерные для глубоконедоношенного новорожденного ребенка, в том числе в зависимости от факторов, участвующих

- **Рисунок 5.** Экранная форма результата работы программы для ЭВМ о вероятности развития ВЖК у глубоконедоношенного ребенка

- **Figure 5.** Screen captures of the output of the computer program on the probability of IVH in an extremely premature infant

в процессах их активации и дегрануляции, также могут способствовать формированию ВЖК [27, 28].

Результаты проведенного нами исследования отдельных тромбоцитарных показателей свидетельствуют о том, что у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от формирования у них ВЖК имеются значимые различия по показателям гранулярности тромбоцитов (МРС) и тромбокрит (РСТ) (табл. 6) [29].

При стандартном биохимическом исследовании крови в группе глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК выявлены статистически значимо более высокие значения концентрации кальция в крови (2,2 [2,1; 2,4]) по сравнению с детьми без ВЖК (2,0 [1,7; 2,2],  $p = 0,007$ ) [29]. Учитывая данные параметров тромбоцитов и высокий уровень кальция в крови у детей с ВЖК, можно предположить, что при неблагоприятном течении антенатального периода и рождении глубоконедоношенного ребенка с риском формирования ВЖК имеет место нарушение процессов поступления кальция в тромбоциты и, следовательно, нарушение процессов дегрануляции тромбоцита, в котором кальций принимает активное участие, что приводит к снижению функциональной активности тромбоцитов. Согласно литературным данным, именно внутриклеточный кальций необходим для активации тромбоцитов и запуска каскада реакций свертывания крови [30, 31], от уровня внутриклеточного кальция напрямую зависит процесс дегрануляции и, следовательно, активации тромбоцита. При этом морфофункциональную активность тромбоцитарного звена гемостаза и способность тромбоцитов к активации характеризует показатель средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) [32], уровень которого в группе новорожденных, развивших ВЖК, выше. По-видимому, процесс активации тромбоцитов в группе глубоконедоношенных новорожденных с ВЖК при большей МРС затруднен, что

● **Таблица 6.** Особенности показателей тромбоцитов у глубоконедоношенных новорожденных в зависимости от наличия ВЖК в раннем неонатальном периоде, Ме [Q25%; Q75%]

● **Table 6.** Features of platelet counts in extremely premature infants according to the presence of IVH in the early neonatal period, Me [Q25%; Q75%]

Показатели тромбоцитов	Группа 1 n = 125	Группа 2 n = 102
PLT, $\times 10^3$ клеток/мкл	231,5 (177,0; 252,0)	236,5 (210,0; 291,0)
РСТ, %	<b>0,19 (0,15; 0,23)*</b>	<b>0,22 (0,18; 0,28)*</b>
MPV, фл	9,0 (8,6; 9,7)	9,2 (8,7; 10,3)
PDW, %	64,3 (58,7; 70,9)	61,6 (59,8; 66,6)
МРС, г/дл	<b>24,9 (23,8; 25,8)**</b>	<b>23,6 (22,6; 25,1)**</b>
МРМ, пг	2,05 (1,94; 2,12)	1,97 (1,91; 2,04)
Large-Plt, $\times 10^3$ клеток/мкл	6,0 (5,0; 9,0)	7,0 (5,0; 9,0)

Примечание. Статистическая значимость различий между группами \* $p = 0,004$ , \*\* $p = 0,002$ .

дополнительно, вследствие нарушения процессов гемостаза, способствует формированию ВЖК.

Полученные результаты стали основанием для разработки способа прогнозирования развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных, который заключается в определении в 1-е сут. жизни концентрации общего кальция и средней концентрации компонентов тромбоцитов (МРС) в венозной крови с учетом гестационного возраста у глубоконедоношенных новорожденных и вычислением прогностического индекса D по формуле:

$$D = -28,943 - 0,054 \times A1 + 3,754 \times A2 + 0,908 \times A3,$$

где: A1 – срок гестации в полных акушерских неделях; A2 – концентрация общего кальция (Ca<sup>2+</sup>), ммоль/л; A3 – средняя концентрация компонентов тромбоцитов (МРС), г/дл; – 28,943 – CONSTANT, при D более 0 прогнозируют развитие ВЖК в раннем неонатальном периоде, а при D менее 0 судят об отсутствии ВЖК в раннем неонатальном периоде у глубоконедоношенных новорожденных с точностью – 88,0%, специфичностью – 92,8%, чувствительностью – 81,8% [33].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прогнозирование риска развития геморрагических нарушений, в том числе ВЖК, у глубоконедоношенных новорожденных остается одной из важных задач современной неонатологии. Высокая вероятность развития ВЖК у глубоконедоношенных детей обусловлена не только сроком гестации и незрелостью герминативного матрикса, но и наличием антенатальных и интранатальных факторов риска рождения детей в асфиксии и, соответственно, необходимостью проведения более агрессивных методов реанимации и стабилизации состояния детей как в родильном зале, так и при дальнейшем их ведении в ОРИТН.

Выявлены факторы, снижающие риск развития ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных в раннем неонатальном периоде: наличие плацентарной недостаточности при беременности и синдрома задержки внутриутробного развития, который подтвержден после рождения.

Значимую роль в формировании ВЖК у глубоконедоношенных пациентов играют такие показатели, как нейромодулин (GAP-43),  $\beta$ -аррестин-2, а также особенности параметров тромбоцитов и концентрации кальция в крови, что необходимо учитывать при ведении данной категории пациентов.

На основании проведенных исследований с учетом новых биохимических и тромбоцитарных параметров разработаны и внедрены в практическое здравоохранение способы прогнозирования ВЖК у глубоконедоношенных новорожденных, применение которых будет способствовать оптимизации и персонификации ведения глубоконедоношенных детей для улучшения исходов и качества жизни в последующие периоды жизни. 

Поступила / Received 03.04.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2025  
Принята в печать / Accepted 21.04.2025

## Список литературы / References

- Володин НН, Горелышев СК, Попов ВЕ (ред.). *Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. Методические рекомендации.* М.; 2014. 40 с. Режим доступа: <http://www.raspm.ru/files/VGK%20u%20novorogdennyh.pdf>.
- Дюмин ИИ. Выживаемость недоношенных детей с экстремально низкой массой тела. *Российский педиатрический журнал.* 2020;23(6):398–399. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ekuslv>.
- Dyumin II. Survival of extremely low weight premature infants. *Russian Pediatric Journal.* 2020;23(6):398–399. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ekuslv>.
- Хмилевская СА, Зрячкин НИ, Щербатюк ЕС, Ермолаева ЕИ, Реброва АА. Современное состояние проблемы выживания глубоконедоношенных детей. *Педиатр.* 2017;8(2):81–88. <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
- Khmilevskaya SA, Zryachkin NI, Shcherbatyuk ES, Ermolaeva EI, Rebrova AA. Nursing and rehabilitation of very preterm infants: current state of the problem. *Pediatrician (St. Petersburg).* 2017;8(2):81–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED8281-88>.
- Абдулин ДИ, Андреева ЕН, Воеводин СМ, Веселова АН, Горбунов АВ, Заваденко НК и др. Внутрижелудочковые кровоизлияния, постгеморрагическая гидроцефалия у новорожденных детей. Принципы оказания медицинской помощи. В: Иванов ДО (ред.). *Клинические рекомендации (протоколы) по неонатологии.* СПб.: Информ-Навигатор; 2016. С. 63–82. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vyrfpb>.
- Власюк ВВ. *Патология головного мозга у новорожденных и детей раннего возраста.* М.: Логосфера; 2014. 288 с.
- Киртбая АР, Ляпин ВМ, Епифанцева АА, Шеголев АИ, Балашова ЕН, Голубцова ЮМ и др. Патоморфологические особенности поражений головного мозга в зависимости от гестационного возраста. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2022;10(1):16–22. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>.
- Kirtbaya AR, Lyapin VM, Yepifantseva AA, Shchegolev AI, Balashova EN, Golubtsova YuM et al. Pathomorphological features of brain injuries depending on gestational age. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2022;10(1):1–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2022-10-1-16-22>.
- Иова АС, Крюков ЕЮ, Фармашов ЮА, Крюкова ИА. *Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных.* Основы персонализированной медицинской помощи. СПб.: СпецЛит; 2020. 64 с.
- Farag MM, Gouda MH, Almohsen AMA, Khalifa MA. Intraventricular hemorrhage prediction in premature neonates in the era of hemodynamics monitoring: a prospective cohort study. *Eur J Pediatr.* 2022;181(12):4067–4077. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04630-5>.
- Jiang L, Yu Q, Wang F, Wu M, Liu F, Fu M et al. The role of blood pressure variability indicators combined with cerebral blood flow parameters in predicting intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *Front Pediatr.* 2023;11:1241809. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1241809>.
- Akin MŞ, Sari FN, Ceran B, Bozkaya D, Okman E, Alkan M, Dizdar EA. Cerebral monitoring of very preterm infants with anterior cerebral artery resistive index and early NIRS. *Turk J Med Sci.* 2023;53(1):225–232. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5577>.
- Holahan MR. GAP-43 in synaptic plasticity: molecular perspectives. *Resear Rep Biochemistry.* 2015;5:137–146. <https://doi.org/10.2147/RRBC.S73846>.
- Morita S, Miyata S. Synaptic localization of growth-associated protein 43 in cultured hippocampal neurons during synaptogenesis. *Cell Biochem Funct.* 2013;31(5):400–411. <https://doi.org/10.1002/cbf.2914>.
- Peterson YK, Luttrell LM. The Diverse Roles of Arrestin Scaffolds in G Protein-Coupled Receptor Signaling. *Pharmacol Rev.* 2017;69(3):256–297. <https://doi.org/10.1124/pr.116.013367>.
- Трепилец ВМ, Голосная ГС, Трепилец СВ, Кукушкин ЕИ. Гипоксически-геморрагические поражения мозга у новорожденных: значение определения нейробиохимических маркеров, маркеров воспаления и апоптоза в неонатальном периоде и результаты катamnестического наблюдения. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018;97(1):31–37. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37>.
- Trepilets VM, Golosnaya GS, Trepilets SV, Kukushkin EI. Hypoxic-hemorrhagic brain lesions in neonates: the significance of determination of neurochemical markers, inflammation markers and apoptosis in the neonatal period and catamnestic follow-up results. *Pediatrics. Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2018;97(1):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-1-31-37>.
- Задворнов АА, Голомидов АВ, Григорьев ЕВ. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017;(1):47–57. <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00016>.
- Zadvornov AA, Golomidov AV, Grigoriev EV. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatology: News, Opinions, Training* 2017;(1):47–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2017-00016>.
- Margraf A, Nusbaum C, Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019;3(4):692–703. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024372>.
- Ferrer-Marin F, Liu ZJ, Gutti R, Sola-Visner M. Neonatal thrombocytopenia and megakaryocytopoiesis. *Semin Hematol.* 2010;47(3):281–288. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.04.002>.
- Resch E, Hinkas O, Urlesberger B, Resch B. Neonatal thrombocytopenia-causes and outcomes following platelet transfusions. *Eur J Pediatr.* 2018;177(7):1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3153-7>.
- Павлович СВ. Антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденных. *Акушерство и гинекология.* 2011;(3):81–85. Режим доступа: <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/246544>.
- Pavlovich SV. Antenatal prevention of neonatal respiratory distress syndrome. *Akusherstvo i Ginekologiya (Russian Federation).* 2011;(3):81–85. (In Russ.) Available at: <https://journals.eco-vector.com/0300-9092/article/view/246544>.
- Torres-Cuevas I, Parra-Llorca A, Sanchez-Illana A, Nunez-Ramiro A, Kuligowski J, Chafer-Pericas C et al. Oxygen and oxidative stress in the perinatal period. *Redox Biol.* 2017;12:674–681. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.03.011>.
- Галков МД, Иванова АЕ, Гуляев МВ, Киселева ЕВ, Савинкова ИГ, Горбачева ЛР. Роль β-аррестина-2 в развитии повреждения нервной ткани, вызванного тромбином. В: *Рецепторы и внутриклеточная сигнализация: сборник трудов конференций.* Пушину, 20–24 мая 2019 г. Пушину: Типография Пятый Формат; 2019. Т. 2, с. 547–552. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rjkkoc>.
- Харламова НВ, Андреев АВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. *Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.* Патент № RU 2741722 C1, 28.01.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/azdxmd>.
- Харламова НВ, Андреев АВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. *Способ прогнозирования развития внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных.* Патент № RU 2741727 C1, 06.07.2020. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xxxyev>.
- Харламова НВ, Андреев АВ, Ясинский ИФ, Будалова АВ, Назаров СБ. *Прогнозирование развития внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных (нейронная сеть).* Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021614986, 01.04.2021. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zzgleo>.
- Счастливец ИВ, Лобастов КВ, Цаплин СН, Мкртычев ДС. Современный взгляд на систему гемостаза: клеточная теория. *Медицинский совет.* 2019;(16):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
- Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Mkrtychev DS. Modern view on hemostasis system: cell theory. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;(16):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-16-72-77>.
- Go H, Ohto H, Nollet KE, Kashiwabara N, Chishiki M, Hoshino M et al. Perinatal factors affecting platelet parameters in late preterm and term neonates. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0242539. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242539>.
- Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Sola-Visner MC, Lambert DK et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital health care system. *J Perinatol.* 2006;26(6):348–353. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211509>.
- Wiedmeier SE, Henry E, Sola-Visner MC, Christensen RD. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47 000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009;29(2):130–136. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.141>.
- Будалова АВ, Харламова НВ, Кузьменко ГН, Попова ИГ, Назаров СБ. Особенности тромбоцитарного и плазменного гемостаза у глубоконедоношенных новорожденных с геморагическими нарушениями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2022;67(5):41–47. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-41-47>.
- Budalova AV, Kharlamova NV, Kuzmenko GN, Popova IG, Nazarov SB. Features of platelet and plasma hemostasis in premature infants with hemorrhagic disorders. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2022;67(5):41–47. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2022-67-5-41-47>.
- Urban D, Pluthero FG, Christensen H, Baidya S, Rand ML, Das A et al. Decreased numbers of dense granules in fetal and neonatal platelets. *Haematologica.* 2017;102(2):36–38. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152421>.
- Gelman B, Setty BN, Chen D, Amin-Hanjani S, Stuart MJ. Impaired Mobilization of Intracellular Calcium in Neonatal Platelets. *Pediatr Res.* 1996;39(4Pt1):692–696. <https://doi.org/10.1203/00006450-199604000-00022>.
- Kratz A, Salem R, Van Cott E. Effects of a pneumatic tube system on routine and novel hematology and coagulation parameters in healthy volunteers. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131(2):293–296. <https://doi.org/10.5858/2007-131-293-EOAPTS>.
- Харламова НВ, Будалова АВ, Кузьменко ГН, Иваненкова ЮА, Назаров СБ. *Способ прогнозирования внутрижелудочковых кровоизлияний у глубоконедоношенных новорожденных.* Патент № RU 2778301 C1, 17.08.2022. Режим доступа: <https://elibrary.ru/plzton>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – **С.Б. Назаров, Н.В. Харламова**  
 Концепция и дизайн исследования – **Н.В. Харламова**  
 Написание текста – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева**  
 Сбор и обработка материала – **А.В. Будалова**  
 Обзор литературы – **Р.С. Разборова, А.В. Будалова**  
 Анализ материала – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева, Ю. А. Иваненкова**  
 Статистическая обработка – **А.В. Будалова, Ю. А. Иваненкова**  
 Редактирование – **Н.В. Харламова, М.А. Ананьева**  
 Утверждение окончательного варианта статьи – **С.Б. Назаров, Н.В. Харламова**

**Contribution of authors:**

Concept of the article – **Sergey B. Nazarov, Natalia V. Kharlamova**  
 Study concept and design – **Natalia V. Kharlamova**  
 Text development – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva**  
 Collection and processing of material – **Anastasia V. Budalova**  
 Literature review – **Regina S. Razborova, Anastasia V. Budalova**  
 Material analysis – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva, Yulia A. Ivanenkova**  
 Statistical processing – **Anastasia V. Budalova, Yulia A. Ivanenkova**  
 Editing – **Natalia V. Kharlamova, Maria A. Ananyeva**  
 Approval of the final version of the article – **Sergey B. Nazarov, Natalia V. Kharlamova**

**Информация об авторах:**

**Харламова Наталья Валерьевна**, д.м.н., заведующая отделом неонатологии и клинической неврологии детского возраста, профессор кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>; [nataliakhar13@yandex.ru](mailto:nataliakhar13@yandex.ru)

**Будалова Анастасия Владимировна**, к.м.н., врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-0499-9440>; [a.budalova@yandex.ru](mailto:a.budalova@yandex.ru)

**Разборова Регина Станиславовна**, младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0009-0009-6271-8492>; [razborovareginas@gmail.com](mailto:razborovareginas@gmail.com)

**Ананьева Мария Александровна**, к.м.н., научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, врач-неонатолог отделения выхаживания недоношенных детей 2-го этапа стационара клиники, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>; [mariya\\_r37@mail.ru](mailto:mariya_r37@mail.ru)

**Иваненкова Юлия Андреевна**, к.м.н., младший научный сотрудник отдела неонатологии и клинической неврологии детского возраста, врач-неонатолог отделения выхаживания недоношенных детей 2-го этапа стационара клиники, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>; [uliaivanenkova70987@gmail.com](mailto:uliaivanenkova70987@gmail.com)

**Назаров Сергей Борисович**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-1445-7655>; [sb\\_nazarov@mail.ru](mailto:sb_nazarov@mail.ru)

**Information about the authors:**

**Natalia V. Kharlamova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Neonatology, Anesthesiology and Resuscitation, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2867-1693>; [nataliakhar13@yandex.ru](mailto:nataliakhar13@yandex.ru)

**Anastasia V. Budalova**, Cand. Sci. (Med.), Physician – Anesthesiologist, Resuscitator, Department of Resuscitation and Intensive Care of Newborns, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0499-9440>; [a.budalova@yandex.ru](mailto:a.budalova@yandex.ru)

**Regina S. Razborova**, Junior Researcher, Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-6271-8492>; [razborovareginas@gmail.com](mailto:razborovareginas@gmail.com)

**Maria A. Ananyeva**, Cand. Sci. (Med.), Research Fellow of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Physician-Neonatologist of the Department of Nursing Premature Babies of the 2<sup>nd</sup> stage of the Hospital of the Clinic, Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8854-2642>; [mariya\\_r37@mail.ru](mailto:mariya_r37@mail.ru)

**Yulia A. Ivanenkova**, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of the Department of Neonatology and Clinical Neurology of Childhood, Physician-Neonatologist of the Department of Nursing Premature Babies of the 2<sup>nd</sup> stage of the Inpatient Clinic, Ivanovo Scientific-Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6504-2664>; [uliaivanenkova70987@gmail.com](mailto:uliaivanenkova70987@gmail.com)

**Sergey B. Nazarov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research, Ivanovo Scientific Research Institute Motherhood and Childhood named after V.N. Gorodkov; 20, Pobedy St., Ivanovo, 153045, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1445-7655>; [sb\\_nazarov@mail.ru](mailto:sb_nazarov@mail.ru)

# Ингаляционное применение сурфактанта с целью профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей

Э.В. Гузиков<sup>✉</sup>, [eduard.guzikov@yandex.ru](mailto:eduard.guzikov@yandex.ru)

О.В. Гузиков, [guzikov30@gmail.com](mailto:guzikov30@gmail.com)

Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода; 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71

## Резюме

Частота развития бронхолегочной дисплазии в ведущих клиниках всего мира остается высокой и в некоторых странах даже увеличивается, что напрямую зависит от срока гестации и длительности респираторной терапии. Несмотря на значительное увеличение показателей выживаемости недоношенных детей и снижение распространенности других заболеваний, заболеваемость бронхолегочной дисплазией остается высокой. За последние три десятилетия частота бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей в разных странах мира варьировалась от 11 до 50% и становилась все более распространенной из-за совершенствования методик выхаживания и, как следствие, повышения выживаемости крайне недоношенных детей. На сегодняшний день специфических методов лечения, предотвращающих развитие бронхолегочной дисплазии, не существует. Однако предотвращение преждевременных родов и антенатальная стероидная профилактика, оптимальные респираторные подходы с предпочтением неинвазивной вентиляции, а также применение экзогенных сурфактантов снижают частоту и риск развития бронхолегочной дисплазии. В статье приведено клиническое наблюдение группы детей, в которую было включено 22 ребенка (9 девочек, 13 мальчиков) с угрозой развития или течения бронхолегочной дисплазии. Все дети проходили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» и получали комбинированную терапию. Опыт применения сурфактанта ингаляционным методом у недоношенных детей показал положительные исходы.

**Ключевые слова:** бронхолегочная дисплазия, ингаляции сурфактантом, респираторный дистресс-синдром, вторичный дефицит сурфактанта, заместительная терапия

**Для цитирования:** Гузиков ЭВ, Гузиков ОВ. Ингаляционное применение сурфактанта с целью профилактики бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):38–43. <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Inhalational administration of surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants

Eduard V. Guzikov<sup>✉</sup>, [eduard.guzikov@yandex.ru](mailto:eduard.guzikov@yandex.ru)

Oleg V. Guzikov, [guzikov30@gmail.com](mailto:guzikov30@gmail.com)

City Clinical Hospital No. 40 of Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod; 71, Hero Yuri Smirnov St., Nizhny Novgorod, 603083, Russia

## Abstract

The incidence of bronchopulmonary dysplasia in leading clinics around the world remains high and even increases in some countries, which directly depends on the gestational age and duration of respiratory therapy. Despite a significant increase in survival rates of premature infants and a decrease in the incidence of other diseases, the incidence of bronchopulmonary dysplasia remains high. Over the past three decades, the incidence of bronchopulmonary dysplasia in premature infants in different countries has varied from 11 to 50% and has become increasingly common due to improvements in nursing methods and, as a result, an increase in the survival of extremely premature infants. To date, there are no specific treatments to prevent the development of bronchopulmonary dysplasia. However, prevention of preterm birth and antenatal steroid prophylaxis, optimal respiratory approaches with preferences for non-invasive ventilation, and the use of exogenous surfactants reduce the incidence and risk of bronchopulmonary dysplasia. The article presents a clinical observation of a group of infants, which included 22 infants (9 girls, 13 boys) with the risk of developing or progressing bronchopulmonary dysplasia. All infants underwent treatment in the neonatal intensive care unit (NICU) setting of the Regional Perinatal Center at Nizhny Novgorod Federal City Clinical Hospital No. 40 (Avtozavodskoy District, Nizhny Novgorod) and received combination therapy. It has been established that the use of inhaled surfactant in premature infants showed positive outcomes.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, surfactant inhalation, respiratory distress syndrome, secondary surfactant deficiency, replacement therapy

**For citation:** Guzikov EV, Guzikov OV. Inhalational administration of surfactant to prevent bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):38–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-264>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) впервые была описана в 1967 г. выдающимся американским детским рентгенологом W.H. Northway. Наблюдения доктора W.H. Northway во время работы в больнице Стэнфордского университета привели к всестороннему клиническому, рентгенологическому и патологическому фенотипированию нового заболевания, которое он назвал бронхолегочной дисплазией [1]. Характерная картина БЛД была им описана как прогрессирующая через четыре стадии: 1) острый респираторный дистресс-синдром (РДС) продолжающийся до 3 дней от момента начала заболевания; 2) выраженный отек легких, связанный с перестройкой гемодинамических процессов и неомогенностью вентиляционных соотношений (4–10 дней); 3) прогрессирующее хроническое заболевание (10–20 дней); 4) рентгенологические и морфофункциональные изменения легочной ткани (более 28 дней). Публикация статьи W.H. Northway et al. положила начало изучению нового заболевания, возникающего в результате взаимодействия комплекса процессов, таких как преждевременные роды и, как следствие, незрелость сурфактантной системы, оксидативный стресс и вентилятор-ассоциированные повреждения легких, а также воспалительные реакции, отражающие этапность процессов регенерации легочной ткани в ответ на повреждение [2].

В 1957 г. J.A. Clements идентифицировал мукопротеин (впоследствии названный сурфактантом), который поддерживал альвеолярную стабильность в эксперименте на животных [3]. M.E. Avery и J. Mead в своей статье показали, что поверхностное натяжение легочной ткани у недоношенных детей с БЛД было значительно выше по сравнению с новорожденными соответствующего гестационного возраста и веса, смерть которых произошла по нереспираторным причинам. На основании этого открытия была выдвинута гипотеза, что повышенное поверхностное натяжение и последующий коллапс легких были вызваны отсутствием «поверхностно-активного материала» или сурфактанта у недоношенных новорожденных весом менее 1 100 г [4]. Открытие сурфактанта и применение на практике заместительной сурфактантной терапии, совершенствование методик и условий выхаживания глубоко недоношенных детей спровоцировали развитие БЛД.

Импульсом для дальнейших исследований в области этиопатологических процессов развития и формирования БЛД стала трагедия. Смерть новорожденного сына президента Кеннеди от БЛД привлекла повышенное

внимание американского общества к неонатальным заболеваниям легких и способствовала увеличению финансирования биомедицинских исследований БЛД [5]. Термин «бронхолегочная дисплазия» начал использоваться для описания нового заболевания легких у недоношенных детей, получавших респираторную терапию. Так, G.C. Liggins в своих экспериментах на преждевременно рожденных ягнятах, получивших внутриутробную профилактику стероидами, показал улучшение воздушности легочных полей. Данные наблюдения дали начало пренатальной профилактике РДС [6–8].

В 1980-х гг. были начаты клинические испытания по эндотрахеальному введению экзогенного сурфактанта. Так, T. Fujiwara в своей работе добился результатов по улучшению оксигенации, снижению потребности в респираторной терапии. С этого момента применение сурфактанта путем эндотрахеального введения получило широкий спектр клинических испытаний, и только в 1990 г. был одобрен протокол по заместительной терапии экзогенным сурфактантом [9]. Комбинированная пренатальная профилактика и постнатальная селективная сурфактантная терапия в сочетании с современными методами респираторной терапии показали максимальную эффективность в лечении РДС [10, 11].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Мировая эпидемиологическая картина показывает различные статистические результаты. Частота развития БЛД в ведущих клиниках всего мира остается высокой и в некоторых странах даже увеличивается, что напрямую зависит от срока гестации и длительности респираторной терапии. Несмотря на значительное увеличение показателей выживаемости недоношенных детей и снижение распространенности других заболеваний, заболеваемость БЛД остается высокой. За последние три десятилетия частота БЛД у недоношенных детей в разных странах мира варьировалась от 11 до 50% и становилась все более распространенной из-за совершенствования методик выхаживания и, как следствие, повышения выживаемости крайне недоношенных детей [12].

На сегодняшний день частота развития БЛД в России в полном объеме неизвестна. По данным публикаций, у новорожденных с гестационным сроком менее 30 нед. и массой тела при рождении менее 1 500 г развитие БЛД составляет менее 20%, однако с уменьшением гестационного возраста риск формирования БЛД может увеличиваться до 80% [13]. По данным Европейского регистра по эффективной перинатальной интенсивной

помощи, частота БЛД у крайне недоношенных детей в странах Европы составляет от 12 до 45% [14].

Сеть неонатальных исследований Национального института здоровья и болезней детей предоставила данные, что в период с 1993 по 2012 г. у недоношенных детей в возрасте от 22 до 28 нед. гестации заболеваемость БЛД составляла от 32 до 45% [15]. С 2009 по 2012 г. заболеваемость БЛД у новорожденных в возрасте 26–27 нед. гестации увеличилась, и это напрямую связано с улучшением выживаемости глубоко недоношенных детей. Показатели БЛД в базе данных Vermont Oxford Network продемонстрировали незначительное снижение показателей с 32 до 29% [16].

Согласно данным Национального института сердца, легких и крови США, частота тяжелой формы БЛД составляет 16% у недоношенных детей в возрасте менее 32 нед. и с массой тела при рождении менее 1 000 г. По оценкам, в Соединенных Штатах ежегодно более чем у 10 000 новорожденных подтверждается диагноз БЛД различной степени тяжести [17–19].

Работы американских коллег показали, что общая частота развития БЛД у новорожденных с гестационным возрастом менее 28 нед. составляет от 48 до 68%, а также продемонстрировали обратно пропорциональную зависимость увеличения процента развития БЛД относительно гестационного срока [20].

Множество звеньев патогенеза и накопленный опыт в изучении проблематики БЛД дают возможность снизить риски формирования и тяжесть течения БЛД, используя таргетный подход.

Современные и актуальные тенденции развития неонатологии, заместительная сурфактантная терапия, а также передовые технологии респираторной терапии существенно повысили выживаемость детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Основным звеном патогенеза развития БЛД является незрелая сурфактантная система недоношенного ребенка. Проводимая в отделении интенсивной терапии респираторная терапия приводит к развитию вторичного дефицита сурфактанта [21–23].

Также вторичный дефицит сурфактанта у новорожденных может возникать в результате инфекционных повреждений легочной ткани, воздействия активных форм кислорода, оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, пропотевания белков в просвет альвеол, что в дальнейшем приводит к угнетению сурфактантных протеинов [24].

При формировании БЛД отмечается снижение количества сурфактантных протеинов SP-A, SP-B, SP-C, а также низкое соотношение SP-B и фосфолипидов [25, 26].

Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения, морфофункциональная незрелость легочной ткани, инфекционные поражения легких и недостаточная выработка сурфактанта приводят к неравномерной вентиляции легочной ткани и, как следствие, к развитию участков гипо- и гипервентиляции, что в дальнейшем формирует развитие пневмосклероза и интерстициальную эмфизему [27–29].

Сниженная продукция сурфактанта и в то же время повышенное его разрушение в результате действия повреждающих факторов, таких как пневмония, течение инфекционного процесса, длительная респираторная терапия, высокие концентрации  $O_2$ , ускоряют процесс формирования БЛД. Так, раннее селективное применение экзогенного сурфактанта (порактант альфа и берактант) снижает тяжесть развития РДС и формирования БЛД.

В работе I.Y. Adamson et al. показано, что экзогенный сурфактант, введенный эндотрахеально, ингибирует интерлейкины IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли, снижает развитие отека легких, тормозит воспалительные процессы и, как следствие, улучшает процессы микроциркуляции и оксигенации [30].

Дальнейшие исследования показали положительные результаты опыта применения поздней заместительной терапии таурактантом, применяемым ингаляционным методом, у взрослых при туберкулезе, РДС взрослого типа, COVID-19, бронхиальной астме, сепсисе [31–36].

Вследствие положительного эффекта от позднего применения сурфактанта у взрослых начались исследования по его применению в педиатрической и неонатальной практике. Одними из первых были проведены исследования на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В дальнейшем многие учреждения начали использовать позднюю заместительную терапию сурфактантом, также отмечая положительный эффект от ингаляционного способа введения таурактанта недоношенным детям с риском развития и формирующейся БЛД [37–39].

Таурактант (Сурфактант-БЛ) – препарат экзогенного сурфактанта российского производства, изготовленный из легких крупного рогатого скота и представляющий собой комбинацию фосфолипидов и сурфактантных протеинов, обладающих способностью снижать поверхностное натяжение альвеол. Повышает активность альвеолярных макрофагов и угнетает экспрессию и секрецию цитокинов полиморфно-ядерными лейкоцитами, а также стимулирует синтез эндогенного сурфактанта альвеолоцитами II типа и защищает альвеолярный эпителий от повреждений.

На сегодняшний день специфических методов лечения, предотвращающих развитие БЛД, не существует. Однако предотвращение преждевременных родов и антенатальная стероидная профилактика, оптимальные респираторные подходы с предпочтением неинвазивной вентиляции, а также применение экзогенных сурфактантов снижают частоту и риск развития БЛД.

Согласно клиническим рекомендациям «Бронхолегочная дисплазия» 2024 г., с целью профилактики формирования БЛД возможно селективное применение таурактанта ингаляционным методом для снижения потребности в кислороде, улучшения газообмена и снижения длительности респираторной терапии недоношенным детям в возрасте более 7 сут. [40].

## КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Наш опыт применения таурактанта (Сурфактант-БЛ) ингаляционным методом у недоношенных детей также показал положительные исходы.

В группу отбора были включены 22 ребенка (9 девочек, 13 мальчиков) с угрозой развития или прогрессирования БЛД. Все дети проходили лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных Областного перинатального центра ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода» и получали комбинированную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, методическими письмами, а также данными современной литературы.

Критериями включения в наблюдение были: гестационный возраст, масса тела менее 1 500 г, зависимость от респираторной терапии более 7 дней, клинические и рентгенологические признаки течения или формирования БЛД.

Гестационный возраст наблюдаемых детей составил 23–28 ( $\pm 25,5$ ) нед., вес при рождении – 480–1 110 г ( $\pm 795$  г), средний возраст начала применения таурактанта – 12–48 ( $\pm 30$ ) сут. Все дети находились на инвазивной или неинвазивной респираторной терапии. При рождении все пациенты получили порактант альфа в дозе 200 мг/кг и повторное введение дозы 100 мг/кг. Несмотря на оптимизацию респираторной терапии, 4 ребенка находились на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) в режиме А/С, 12 – на высокочастотной осцилляционной искусственной вентиляции легких (ВЧО ИВЛ), 3 – на респираторной терапии Duo Positive Airway Pressure (DuoPaP) с переменным потоком и 3 – в режиме Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NiPPV).

Респираторная терапия проводилась аппаратами Drager VN 500, SLE 6000, Fabian Acutronic с постоянным мониторингом витальных функций и контролем кислотно-основного состояния (КОС). 18 из 22 детей имели диагноз «врожденная пневмония», внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК) 1–2-й степени было диагностировано у 8 детей. Комплексная терапия БЛД в соответствии с клиническими рекомендациями в возрасте 28 и более сут. была проведена 14 детям. Ингаляционное применение таурактанта оказалось неэффективным у 8 детей в возрасте до 28 суток, не соответствующих критериям терапии БЛД. Применение таурактанта проводилось согласно инструкции в дозе 75 мг независимо от массы тела курсом 5 дней.

На момент начала терапии 6 детей находились на ИВЛ в режиме А/С, 5 детей – на неинвазивной вентиляции в режиме NiPPV, 11 детей – на респираторной поддержке, 5 из которых – в режиме DuoPaP, 4 – Nasal Constant Positive Airway Pressure (NCPAP), 2 – на высокопоточных назальных канюлях (ВПНК).

Все дети получили курс лечения продолжительностью 5 дней, за исключением тех, у кого развилась индивидуальная непереносимость (2 из исследуемой группы). Непереносимость проявлялась бронхобструктивным

синдромом, потребностью в повышении параметров респираторной терапии, а также изменениями показателей оксигенации и данных кислотно-основного состояния (КОС). Ингаляции проводились в течение 40–60 мин у детей, находящихся на инвазивной и неинвазивной вентиляции, через аэрозольный ингалятор. Ежедневно оценивались параметры вентиляции с их последующей коррекцией на основании показателей оксигенации, данных результатов КОС и механики дыхания.

Эффективность проводимой терапии определялась по следующим критериям: переход с респираторной терапии на неинвазивную либо на респираторную поддержку, отсутствие зависимости от  $O_2$ , снижение Mean Airway Pressure (MAP) и процента  $O_2$  у детей, находящихся на ИВЛ, при достижении целевого уровня  $SpO_2$  91–95%, а также адекватность механики дыхания.

## ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех детей на момент начала терапии имелась зависимость от дотации дополнительного кислорода и разная степень ее выраженности. К 8-м сут. от момента начала ингаляций таурактантом никто из детей не имел потребности в дополнительном кислороде. Из 6 детей, находящихся на ИВЛ, 3 были экстубированы и переведены на неинвазивную респираторную терапию спустя 48 ч после начала терапии, оставшиеся дети были переведены на неинвазивную респираторную поддержку в течение последующих 3 сут. Из оставшихся 15 детей, получавших неинвазивную респираторную терапию, 9 детей к концу курса терапии не имели зависимости от респираторной терапии и потребности в дополнительном кислороде. Остальные пациенты, получившие курс селективной заместительной сурфактантной терапии ингаляционным способом, были переведены на респираторную поддержку NCPAP и ВПНК.

## ВЫВОДЫ

Поздняя селективная заместительная терапия таурактантом (Сурфактант-БЛ), применяемым ингаляционным методом, с целью профилактики развития и формирования более тяжелых форм БЛД привела к улучшению процессов оксигенации и эластических свойств легких, оптимизации параметров респираторной поддержки и снижению зависимости от дополнительных концентраций кислорода. Замещение вторичного дефицита сурфактанта способствует сокращению длительности респираторной терапии, снижению тяжести повреждения легочной ткани и, как следствие, облегчению течения БЛД. На сегодняшний день данных о применении таурактанта ингаляционным методом в полном объеме недостаточно, тем не менее существующие исследования позволяют сделать вывод об эффективности использования таурактанта в качестве профилактики развития и течения БЛД.



Поступила / Received 25.05.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2025  
Принята в печать / Accepted 23.06.2025

## Список литературы / References

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease – bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1967;276(7):357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>.
- Bonikos DS, Bensch KG, Ludwin SK, Northway WH Jr. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of prolonged 100 per cent O<sub>2</sub> exposure on the lungs of newborn mice. *Lab Invest.* 1975;32(5):619–635. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1092910/>.
- Clements JA. Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1957;95(1):170–172. <https://doi.org/10.3181/00379727-95-23156>.
- Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959;97(5 Pt 1):517–523. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1959.02070010519001>.
- Farrell PM, Wood RE. Epidemiology of hyaline membrane disease in the United States: analysis of national mortality statistics. *Pediatrics.* 1976;58(2):167–176. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/951131/>.
- Clements JA, Avery ME. Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(4 Pt 2):S59–S66. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.4.nhlb1-1>.
- Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969;45(4):515–523. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0450515>.
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* 1972;50(4):515–525. Available at: <https://neuroyates.com/honorshumanphysiology/PDFs/Glucocorticoid-Preterm.pdf>.
- Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet.* 1980;1(8159):55–59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(80\)90489-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(80)90489-4).
- Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(2):508–513. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90483-y](https://doi.org/10.1016/0002-9378(93)90483-y).
- Kari MA, Hallman M, Eronen M, Teramo K, Virtanen M, Koivisto M, Ikonen RS. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant: a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics.* 1994;93(5):730–736. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8165070/>.
- Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):78. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0127-7>.
- Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):73–81. [https://doi.org/10.1016/s1084-2756\(02\)00193-8](https://doi.org/10.1016/s1084-2756(02)00193-8).
- Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, Torchin H, Milligan D et al. Postnatal Corticosteroids Policy for Very Preterm Infants and Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2020;117(3):308–315. <https://doi.org/10.1159/000507195>.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039–1051. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244>.
- Horbar JD, Edwards EM, Greenberg LT, Morrow KA, Soll RF, Buus-Frank ME, Buzas JS. Variation in Performance of Neonatal Intensive Care Units in the United States. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):e164396. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.4396>.
- Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2017;181:12–28.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.10.082>.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116(6):1353–1360. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0249>.
- McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11(Suppl. 3):S146–S153. <https://doi.org/10.1513/annalsats.201312-424ld>.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126(3):443–456. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2959>.
- Володин НН, Дегтярев ДН (ред.). *Неонатология: национальное руководство: в 2 т. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. Т. 2. 768 с.*
- Иванов ДО (ред.). *Руководство по перинатологии: в 2 т. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Информ-Навигатор; 2019. Т. 2. 1592 с.*
- Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2004;56(4):381–394. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15457136/>.
- Awasthi S, Coalson JJ, Yoder BA, Crouch E, King RJ. Deficiencies in lung surfactant proteins A and D are associated with lung infection in very premature neonatal baboons. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):389–397. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2004168>.
- Ballard PL, Gonzales LW, Godinez RI, Godinez MH, Savani RC, McCurnin DC et al. Surfactant composition and function in a primate model of infant chronic lung disease: effects of inhaled nitric oxide. *Pediatr Res.* 2006;59(1):157–162. <https://doi.org/10.1203/01.pdr.0000190664.69081.f1>.
- Ballard PL, Merrill JD, Truog WE, Godinez RI, Godinez MH, McDevitt TM et al. Surfactant function and composition in premature infants treated with inhaled nitric oxide. *Pediatrics.* 2007;120(2):346–353. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0095>.
- Tortorolo L, Vento G, Matassa PG, Zecca E, Romagnoli C. Early changes of pulmonary mechanics to predict the severity of bronchopulmonary dysplasia in ventilated preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(5):332–337. <https://doi.org/10.1080/jmf.12.5.332.337>.
- Freezer NJ, Sly PD. Predictive value of measurements of respiratory mechanics in preterm infants with HMD. *Pediatr Pulmonol.* 1993;16(2):116–123. <https://doi.org/10.1002/ppul.1950160207>.
- Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2005;146(1):86–90. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.044>.
- Adamson IY, Young L, King GM. Reciprocal epithelial: fibroblast interactions in the control of fetal and adult rat lung cells in culture. *Exp Lung Res.* 1991;17(4):821–835. <https://doi.org/10.3109/01902149109062880>.
- Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrri M et al. Use of exogenous pulmonary surfactant in acute respiratory distress syndrome (ARDS): Role in SARS-CoV-2-related lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;288:103645. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2021.103645>.
- Dushianthan A, Clark HW, Brealey D, Pratt D, Fink JB, Madsen J et al. A randomized controlled trial of nebulized surfactant for the treatment of severe COVID-19 in adults (COVSurf trial). *Sci Rep.* 2023;13(1):20946. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-47672-x>.
- Dabbagh A, Rajaei S, Ghahremani M, Fathi M, Massoudi N, Tavana S et al. The effect of surfactant on clinical outcome of patients with COVID-19 under mechanical ventilation: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):919. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04815-z>.
- Westhoff M, Freitag L. Surfactant-treatment of complete lobar atelectasis after exacerbation of bronchial asthma by infection. *Pneumologie.* 2001;55(3):130–134. (In German) <https://doi.org/10.1055/s-2001-12287>.
- Anzueto A, Baughman RP, Guntupalli KK, Weg JG, Wiedemann HP, Raventós AA et al. Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N Engl J Med.* 1996;334(22):1417–1421. <https://doi.org/10.1056/nejm199605303342201>.
- Баутин АЕ, Авдеев СН, Сейлиев АА, Швецикова МВ, Мерзоева ЗМ, Трушенко НВ и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии. *Туберкулез и болезни легких.* 2020;98(9):6–12. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, Shvechkova MV, Merzhoeva ZM, Trushenko NV et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(9):6–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>.
- Антонов АГ, Рындин АЮ. Сурфактант-БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2007;2(4):61–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ibadph>.
- Antonov AG, Ryndin AYU. Surfactant-BL in complex therapy of respiratory disorders in the neonate. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2007;2(4):61–64. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/ibadph>.
- Шестак ЕВ, Старков ВЮ, Макаров ВС, Додров ДС, Светлакова ДВ, Адылов ТС, Евдокимова МВ. Анализ динамики ультразвуковой картины легких новорожденных в ходе ингаляционной профилактики бронхолегочной дисплазии препаратом сурфактанта: пилотное проспективное клиническое исследование. *Медицинский совет.* 2025;19(4):124–134. <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.
- Shestak EV, Starkov VYu, Makarov VS, Dodrov DS, Svetlakova DV, Atylov TS, Evdokimova MV. Analysis of the dynamics of the ultrasound picture of the lungs of newborns during inhalation prophylaxis of bron-

chopulmonary dysplasia with the surfactant drug: Pilot prospective clinical study. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(4):124–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-090>.  
39. Перепелица СА, Лучина АА. Ингаляционная сурфактанттерапия у новорожденных при искусственной вентиляции легких. *Общая реаниматология*. 2014;10(5):44–51. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>.

Perepelitsa S.A., Luchina A.A. Inhaled Surfactant Therapy in Newborns in Artificial Lung Ventilation. *Obshchaya Reanimatologiya*. 2014;10(5):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2014-5-44-51>.  
40. Алексеева АА, Балашова ЕН, Баранов АА, Басаргина МА, Батышева ТТ, Беляева ИА и др. *Бронхолегочная дисплазия: клинические рекомендации*. М.; 2024. 99 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/377\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/377_2).

---

#### **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:**

**Гузилов Эдуард Валерьевич**, врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, Областной перинатальный центр, Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода; 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71; [eduard.guzikov@yandex.ru](mailto:eduard.guzikov@yandex.ru)

**Гузилов Олег Валерьевич**, врач-неонатолог отделения реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, Областной перинатальный центр, Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода; 603083, Россия, Нижний Новгород, ул. Героя Юрия Смирнова, д. 71; [guzikov30@gmail.com](mailto:guzikov30@gmail.com)

#### **Information about the authors:**

**Eduard V. Guzikov**, Anesthesiologist, Intensive Care Physician, Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Newborns, Regional Perinatal Center, City Clinical Hospital No. 40 of Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod; 71, Hero Yuri Smirnov St., Nizhny Novgorod, 603083, Russia; [eduard.guzikov@yandex.ru](mailto:eduard.guzikov@yandex.ru)

**Oleg V. Guzikov**, Neonatologist of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Newborns, Regional Perinatal Center, City Clinical Hospital No. 40 of Avtozavodsky District of Nizhny Novgorod; 71, Hero Yuri Smirnov St., Nizhny Novgorod, 603083, Russia; [guzikov30@gmail.com](mailto:guzikov30@gmail.com)

# Эффективность комбинированной муколитической терапии при остром бронхите у детей

Т.Г. Маланичева<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

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

Г.С. Гатауллина<sup>2</sup>, guzel.gataullina@tatar.ru

З.Р. Шархымуллина<sup>3</sup>, zulfiya.sh66@mail.ru

<sup>1</sup> Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Булterова, д. 49

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Айдарова, д. 2а

<sup>3</sup> Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д.138

## Резюме

**Введение.** Среди острых воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей ведущее место принадлежит острому бронхиту, основным симптомом которого является кашель. В лечении кашля широко используются комбинированные препараты, оказывающие комплексное действие на различные патогенетические механизмы.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность комбинированного препарата, содержащего бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол у детей с острым необструктивным и обструктивным бронхитом.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 60 детей с острым необструктивным бронхитом вирусной этиологии в возрасте от 2 до 12 лет и 30 детей с острым обструктивным бронхитом, имеющих легкое течение, в возрасте от 2 до 6 лет. Дети с острым необструктивным бронхитом разделены на 2 группы; основная – 35 детей, получающих в составе терапии комбинированный препарат, содержащий бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол в возрастной дозе 4–5 дней, и группа сравнения – 25 детей, получающих в составе терапии амброксол. Эффективность оценивали на основе изучения динамики основных клинических симптомов заболевания.

**Результаты и обсуждение.** Выявлено, что назначение комбинированного препарата, содержащего бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол, показало клиническую эффективность у детей с необструктивным бронхитом в 88,7% случаев, а при легкой бронхообструкции – в 86,6%, что проявилось выраженной положительной динамикой со стороны основных клинических симптомов заболевания, а также снижением развития бактериальных осложнений. Препарат хорошо переносится (91,4% случаев) и редко дает несерьезные нежелательные явления.

**Выводы.** Комбинированный препарат, содержащий бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол, показал высокую клиническую эффективность и хорошую переносимость как при необструктивном бронхите, так и при легкой бронхообструкции, что позволяет рекомендовать его как одно из средств выбора при лечении данной патологии.

**Ключевые слова:** кашель, острый бронхит, дети, комбинированный муколитический препарат, содержащий бромгексин, гвайфенезин и сальбутамол

**Для цитирования:** Маланичева ТГ, Зиятдинова НВ, Гатауллина ГС, Шархымуллина ЗР. Эффективность комбинированной муколитической терапии при остром бронхите у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):44–49. <https://doi.org/10.21518/ms2025-220>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Efficacy of combination mucolytic therapy in acute bronchitis in children

Tatyana G. Malanicheva<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-7027-0319>, tgmal@mail.ru

Nelli V. Ziatdinova<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4296-1198>, ziatdin@mail.ru

Guzel S. Gataulina<sup>2</sup>, guzel.gataullina@tatar.ru

Zulfiya R. Sharkhymullina<sup>3</sup>, zulfiya.sh66@mail.ru

<sup>1</sup> Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420037, Russia

<sup>3</sup> Children's Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia

## Abstract

**Introduction.** Among acute inflammatory diseases of the respiratory tract in children, the leading place belongs to acute bronchitis, the main symptom of which is cough. In the treatment of cough, combination drugs are widely used. They have a complex effect on various pathogenetic mechanisms.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of a combination drug containing bromhexine, guaifenesin and salbutamol in children with acute non-obstructive and obstructive bronchitis.

**Materials and methods.** The study included 60 children with acute non-obstructive bronchitis of viral etiology aged 2 to 12 years and 30 children with acute obstructive bronchitis, having a mild course, aged 2 to 6 years. Children with acute non-obstructive bronchitis were divided into 2 groups; the main group – 35 children, receiving a combination drug containing bromhexine, guaifenesin and salbutamol in an age-appropriate dose for 4–5 days as part of the therapy, and a comparison group of 25 children receiving ambroxol as part of the therapy. The effectiveness was assessed based on a study of the dynamics of the main clinical symptoms of the disease.

**Results and discussion.** It was found that the administration of a combination drug containing bromhexine, guaifenesin and salbutamol showed clinical efficacy in children with non-obstructive bronchitis in 88.7% of cases, and in mild bronchial obstruction – in 86.6%, which was manifested by a pronounced positive dynamics in the main clinical symptoms of the disease, as well as a decrease in the development of bacterial complications. The drug is well tolerated (91.4% of cases) and rarely produces minor adverse effects.

**Conclusions.** A combination drug containing bromhexine, guaifenesin and salbutamol has shown high clinical efficacy and good tolerability in both non-obstructive bronchitis and mild broncho-obstruction, which allows us to recommend it as one of the drugs of choice in the treatment of this pathology.

**Keywords:** cough, acute bronchitis, children, combination mucolytic drug containing bromhexine, guaifenesin and salbutamol

**For citation:** Malanicheva TG, Ziatdinova NV, Gataulina GS, Sharkhymullina ZR. Efficacy of combination mucolytic therapy in acute bronchitis in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-220>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Среди острых воспалительных заболеваний дыхательных путей у детей ведущее место занимает острый бронхит [1]. Причиной острого бронхита в педиатрической практике более чем в 90% случаев являются респираторные вирусы, прежде всего вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный (РС) вирус, риновирус, аденовирус, метапневмовирус [2]. И только до 10% случаев острого бронхита вызывается бактериальными патогенами, такими как *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Bordetella pertussis* [3, 4]. Острый вирусный бронхит встречается преимущественно в раннем и дошкольном, реже – школьном возрасте. Бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae*, возникает чаще у детей школьного возраста, в т. ч. у подростков [5, 6].

В патогенезе острого бронхита выделяют острую и позднюю фазы [7, 8]. Острая фаза развивается в результате воспалительного процесса в бронхах, вызванного, главным образом, вирусами, что приводит к отеку, гиперемии, увеличению выработки слизи и нарушению мукоцилиарного клиренса и зачастую к судорогам гладкой мускулатуры нижних дыхательных путей. Воспаленная слизистая оболочка нарушает механизм самоочистки бронхиального дерева. В позднюю фазу развивается гиперреактивность бронхов, трахеобронхиальная дискинезия вследствие перенесенной вирусной или микоплазменной и хламидийной инфекций.

Острый бронхит вирусной этиологии часто начинается с катаральных симптомов острой респираторной вирусной инфекции. Температура тела обычно субфебрильная, признаки интоксикации слабо выражены. Вначале появляется сухой кашель, а затем он приобретает продуктивный характер. При аускультации в легких диффузно с обеих сторон выслушиваются сухие и/или влажные разнокалиберные хрипы, которые уменьшаются после откашливания. Заболевание длится, как правило, не более 5–7 дней и наступает выздоровление [9, 10].

Острый бронхит вирусной этиологии может сопровождаться синдромом бронхиальной обструкции, особенно у детей раннего возраста, в случае РС-вирусной инфекции, а также у детей с астмией и вероятным дебютом бронхиальной астмы [11]. В этих случаях отмечаются экспираторная одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, удлиненный выдох и дистанционные сухие свистящие хрипы.

Одним из ведущих симптомов острого бронхита является кашель, который развивается за счет гиперсекреции слизи и поражения мукоцилиарного аппарата. В дальнейшем увеличивается число бокаловидных клеток, повышается вязкость мокроты и снижается эффективность мукоцилиарного клиренса, что приводит к мукостазу и бронхиальной обструкции [12]. Мокрота представляет патологический секрет дыхательных путей, выделяемый при кашле или отхаркивании. В этих условиях кашель – единственный эффективный механизм санации трахеобронхиального дерева. Среди патогенетических механизмов развития кашля важное значение имеет раздражение нервных рецепторов в туссигенных зонах (в т. ч. трахея, бронхи) и передача импульсов в «кашлевой» центр продолговатого мозга [13]. Таким образом, при острых бронхитах имеется сложный механизм формирования кашля, что патогенетически обосновывает назначение комбинированной муколитической терапии, которая воздействует на все звенья патогенеза кашля.

Использование комбинированных мукоактивных лекарственных препаратов, способных оказывать комплексное действие на различные патогенетические механизмы, является одним из важных направлений в муколитической терапии [14]. Когда в одном препарате объединено нескольких активных компонентов, то существенно повышается эффективность мукоцилиарного клиренса. А это, в свою очередь, способствует устранению ряда клинических симптомов, уменьшает количество применяемых медикаментов и снижает вероятность возникновения

побочных эффектов, одновременно повышая приверженность пациента к терапии [15, 16].

Применение многокомпонентных препаратов позволяет повышать комплаентность терапии, обеспечивая максимальную эффективность комплексной фармакотерапии с включением всех ее компонентов в единую лекарственную форму, при уменьшении количества применяемых лекарственных препаратов [17].

Эффективным многокомпонентным муколитическим препаратом является лекарственное средство Кашнол® Экспекторант, который содержит в составе муколитик (бромгексина гидрохлорид 2,00 мг), муколитик-мукокинетик (гвайфенезин 50,00 мг) и  $\beta$ 2-адреномиметик (сальбутамол сульфат 1,205 мг). Препарат выпускается в форме сиропа по 100 и 200 мл. Входящий в состав данного препарата Бромгексин оказывает муколитический эффект, который показан при респираторных инфекциях, протекающих с гиперсекрецией вязкой мокроты. Бромгексин способствует уменьшению вязкости мокроты и улучшает ее отхождение, с одной стороны, за счет увеличения серозного компонента, а с другой стороны, за счет стимуляции ресничек мерцательного эпителия [18]. Гвайфенезин является мукоактивным препаратом, разжижающим мокроту респираторного тракта и способствующим повышению продуктивности кашля. Также гвайфенезин увеличивает объем бронхиального секрета и снижает вязкость слизи [7], оказывает непосредственное воздействие на эпителиальные клетки дыхательных путей, включая подавление выработки муцина, снижение вязкоэластичности слизи и улучшение мукоцилиарного клиренса [19]. Кроме того, препарат воздействует на процессы, способствующие ингибированию чувствительности к кашлевому рефлексу. Сальбутамол является селективным  $\beta$ 2-адреномиметиком, способствует расслаблению гладкой мускулатуры бронхов, что предотвращает или устраняет бронхиальную обструкцию [20]. 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. В связи с узким просветом бронхов у детей и их гиперреактивностью назначение данного компонента особенно важно при лечении бронхита и обструктивного синдрома. Биодоступность сальбутамол при приеме внутрь составляет 50%, при этом прием пищи не влияет на его биодоступность, но несколько снижает скорость абсорбции препарата.

Благодаря комбинации активных веществ, характеризующейся синергизмом действующих компонентов (бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол), лекарственное средство Кашнол® Экспекторант оказывает бронхолитическое, муколитическое и отхаркивающее действие и является патогенетически обоснованным препаратом при лечении острого бронхита у детей.

Исходя из вышеизложенного, **цель** нашего исследования – провести оценку эффективности и безопасности комбинированного муколитического препарата Кашнол® Экспекторант у детей с острым необструктивным и обструктивным бронхитом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 детей с острым необструктивным бронхитом вирусной этиологии в возрасте от 2 до 12 лет и 30 детей с острым обструктивным бронхитом, имеющих легкое течение, в возрасте от 2 до 6 лет. Исследование проводилось на базе 3-го корпуса ДРКБ РТ и поликлинического отделения детской городской больницы №7 г. Казани. Наблюдаемые дети с необструктивным бронхитом были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 35 детей, получающих в составе комплексной терапии комбинированный муколитический препарат Кашнол® Экспекторант с момента появления густой, вязкой, плохо отделяемой мокроты. Препарат назначался в возрастной дозировке согласно инструкции по применению препарата: у детей от 2 до 6 лет – по 5 мл 3 раза в день, от 6 до 12 лет – по 10 мл 3 раза в день в течение 4–5 дней. В группу сравнения вошли 25 детей, получавших в составе комплексной терапии острого бронхита препарат амброксол с момента появления вязкой трудноотделяемой мокроты в возрастной дозе: детям от 3 до 6 лет – по 2,5 мл, от 6 до 12 лет – по 5 мл 3 раза в день в течение 4–5 дней. Комплексная терапия острого необструктивного бронхита проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями и в сравниваемых группах не различалась. Группы были сопоставимы по возрастной структуре и тяжести заболевания. Клиническую эффективность проводимой терапии у наблюдаемых пациентов оценивали на основе изучения динамики основных симптомов острого необструктивного бронхита: сроки купирования и изменение характера кашля, снижение выраженности хрипов в легких и их исчезновение, а также влияние на продолжительность заболевания и уменьшение назначения системных антибиотиков.

У всех наблюдаемых детей с острым обструктивным бронхитом отмечалось легкое течение заболевания. Клиническими критериями тяжести явились степень выраженности одышки, цианоза, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Для легкого течения обструктивного бронхита характерно наличие свистящих хрипов в легких, одышка в покое отсутствует и появляется только после физической нагрузки, цианоз отсутствует. Этим детям Кашнол Экспекторант назначался с первого дня заболевания в возрастной дозе. Терапию оценивали как эффективную в случае купирования одышки, улучшения клинических симптомов заболевания, отсутствия потребности в назначении ингаляционных  $\beta$ 2-адреномиметиков и топических глюкокортикостероидов.

Изучение безопасности комбинированного муколитического препарата Кашнол® Экспекторант при остром бронхите у детей проводили на основе изучения нежелательных явлений, указанных в инструкции по применению препарата.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft Excel в составе пакета Microsoft Office LTSC Professional plus 2021 и пакета IBM SPSS Statistics v.26.0 for Windows. Использовали методы вариационной статистики (расчет среднего арифметического, доверительного интервала, проверка гипотезы о равенстве средних по t-критерию Стьюдента). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе детей с острым необструктивным бронхитом, которые получали препарат Кашнол® Экспекторант, выявлен положительный клинический эффект после назначения препарата у 88,7% детей, тогда как в группе сравнения – у 76,0% обследованных ( $p < 0,05$ ), что проявилось купированием основных клинических симптомов заболевания. Так, малопродуктивный кашель с отделением вязкой и густой мокроты, сухие и разнокалиберные влажные хрипы (крупно- и среднепузырчатые) в легких купировались в среднем в основной группе на  $5,5 \pm 1,5$  день от начала комбинированной мукоактивной терапии, а в группе сравнения – на  $8,9 \pm 1,8$  день от начала лечения муколитиком, т. е. отмечалось сокращение острого периода в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ).

В основной группе детей к 3-му дню от начала назначения препарата Кашнол Экспекторант отмечалось выраженное снижение частоты и интенсивности кашля, а также значительное улучшение отхождения мокроты в 68,6% случаев, тогда как у детей из группы сравнения – только в 52,0% ( $p < 0,05$ ); к 5-му дню от начала лечения в основной группе – у 82,8% детей, а в группе сравнения – у 72,0% ( $p < 0,05$ ).

Снижение частоты и выраженности ночного кашля в основной группе уже со 2-го дня от начала лечения у 57,1% детей привело к значительному улучшению качества ночного сна, тогда как в группе сравнения кашель в ночное время ко 2-му дню лечения уменьшился только у 40% детей,  $p < 0,05$ . Более быстрое снижение частоты и интенсивности дневного и ночного кашля у детей с необструктивным бронхитом в основной группе привело к значительному улучшению качества жизни самого ребенка и членов его семьи.

У детей основной группы с острым бронхитом было более быстрое купирование кашля, чем в группе сравнения, и к 5-му дню кашель исчез у 71,4% и 40% детей соответственно,  $p < 0,05$ . Кашель, длительность которого составила более 8–10 дней, в 2,1 раза чаще отмечался в группе сравнения, чем в основной группе, что составило, соответственно, 24% и 11,4% ( $p < 0,05$ ).

В группе детей, получающих Кашнол® Экспекторант, отмечалось более быстрое купирование хрипов, чем в группе сравнения, к 7-му дню от начала лечения они купировались у 91,4% пациентов основной группы и у 84% – в группе сравнения соответственно,  $p < 0,05$ . Длительное сохранение хрипов в легких более 8–10 дней в 1,8 раза чаще встречалось в группе сравнения в сопоставлении с основной группой (16% и 8,6% соответственно).

Необходимо отметить, что у детей основной группы, в сравнении с группой сравнения, в 2,1 раза реже развивались бактериальные осложнения (11,4% и 24%,  $p < 0,05$ ), что привело к снижению назначения системных антибиотиков.

У пациентов с обструктивным бронхитом, имеющих легкое течение, на фоне применения комбинированного муколитического препарата Кашнол® Экспекторант положительный клинический эффект отмечался в 86,6% случаев; из них исчезновение экспираторной одышки на

2-й день от начала лечения отмечалось у 53,3% пациентов, на 3-й день – у 73,3%, а на 5-й день – у 86,6%. Снижение частоты и интенсивности кашля с улучшением отхождения мокроты на фоне применения данного препарата у 66,6% детей отмечалось ко 2–3-му дню от начала лечения, а у 83,3% – к 4–5-му дню. Купирование хрипов легких у детей с обструктивным бронхитом отмечалось к 4–5-му дню у 56,6% детей, а к 6–7-му дню – у 86,6%. Только 13,4% детей (4 пациента из 30) с легким обструктивным бронхитом потребовалось назначение ингаляционных  $\beta_2$ -адреномиметиков и топических глюкокортикостероидов (ингаляции препарата Будесонид).

Исходя из полученных результатов, выявлено, что комбинированный муколитический препарат Кашнол® Экспекторант сироп демонстрирует более высокую клиническую эффективность и обладает рядом преимуществ, чем однокомпонентный муколитический препарат амброксол у детей с острым бронхитом в возрасте от 2 до 12 лет. Это объясняется тем, что сочетание трех компонентов – сальбутамола, бромгексина и гвайфенезина в составе препарата Кашнол® Экспекторант в относительно небольших дозах приводит к синергетическому эффекту, воздействуя на различные механизмы патогенеза воспалительных процессов в нижних отделах респираторного тракта при остром бронхите. Являясь препаратом, который в своем составе содержит фиксированную комбинацию нескольких активных веществ, оказывающих одновременно муколитическое, отхаркивающее и бронхолитическое действие, Кашнол® Экспекторант вызывает увеличение и гидратацию мокроты с нормализацией ее вязкости, адгезивности, улучшением работы мукоцилиарного клиренса, а также оказывает бронходилатирующее действие, тем самым предупреждает развитие бронхоспазма и оказывает положительный эффект в случае легкой обструкции бронхов.

Проведено изучение переносимости и безопасности комбинированного муколитического препарата Кашнол Экспекторант сироп в основной группе детей. Общая оценка переносимости оценена как хорошая у 91,4% детей. Выявлено, что несерьезные нежелательные явления отмечались только у трех пациентов (8,6%): в виде аллергической сыпи – у двух пациентов (5,7%) и диспептических явлений (тошнота) – у одного ребенка (2,8%), что связано с индивидуальной непереносимостью препарата.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, комбинированный муколитический препарат Кашнол® Экспекторант сироп показал высокую клиническую эффективность у детей с необструктивным бронхитом и легким течением обструктивного бронхита. Это подтверждается в случае необструктивного бронхита сокращением длительности заболевания в 1,6 раза по сравнению с применением муколитического препарата амброксол, а также более быстрым уменьшением интенсивности, частоты и продолжительности кашля и нормализацией аускультативной картины в легких. На фоне приема комбинированного муколитического препарата

отмечено снижение развития бактериальных осложнений и, соответственно, потребности в системных антибактериальных препаратах. Лекарственное средство имеет хорошую переносимость (91,4% случаев) и редко дает несерьезные нежелательные явления.

У пациентов с легким течением обструктивного бронхита комбинированный муколитический препарат Кашнол Экспекторант сироп показал клиническую эффективность в 86,6% случаев, что привело к купированию экспираторной одышки, снижению частоты и интенсивности кашля с улучшением отхождения мокроты, а также

положительной динамике со стороны аускультативной картины в легких.

Подтвержденная клиническая эффективность и безопасность в сочетании с удобной формой применения в детском возрасте в виде сиропа позволяют рекомендовать Кашнол® Экспекторант как одно из средств выбора среди комбинированных препаратов при лечении острого бронхита, а также в случаях легкой бронхообструкции.



Поступила / Received 05.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 19.05.2025

Принята в печать / Accepted 25.05.2025

## Список литературы / References

1. Геппе НА (ред.). *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика*. 2-е изд. М.: МедКом-Про; 2020. 232 с.
2. Albert RH. Diagnosis and treatment of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2010;82(11):1345–1350. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121518/>.
3. 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>.
4. Таточенко ВК. *Болезни органов дыхания*. М.: Педиатр; 2012; 480 с.
5. Fleming DM, Elliot AJ. The management of acute bronchitis in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(4):415–426. <https://doi.org/10.1517/14656566.8.4.415>.
6. Urbieto AD, Barbeito Castiñeiras G, Rivero Calle I, Pardo Seco J, Rodríguez Tenreiro C, Suárez Camacho R et al. Mycoplasma pneumoniae at the rise not only in China: rapid increase of Mycoplasma pneumoniae cases also in Spain. *Emerg Microbes Infect*. 2024;13(1):2332680. <https://doi.org/10.1080/22221751.2024.2332680>.
7. 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>.
8. 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>.
9. Knutson D, Braun C. Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am Fam Physician*. 2002;65(10):2039–2044. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12046770/>.
10. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(7):560–565. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27929206/>.
11. O'Grady KF, Chang AB, Cripps A, Mulholland EK, Smith-Vaughan H, Wood N et al. The clinical, immunological and microbiological impact of the 10-valent pneumococcal-Protein D conjugate vaccine in children with recurrent protracted bacterial bronchitis, chronic suppurative lung disease and bronchiectasis: A multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2768–2779. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1488562>.
12. 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>.
13. Геппе НА, Малахов АБ, Зайцева ОВ, Дегтярева МВ, Ильенкова НА, Калюжин ОВ и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. Режим доступа: [https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017\\_4/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/](https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/spornye-i-nereshennyye-voprosy-v-terapii-kashlya-u-detey-v-ambulatornoy-praktike-/).
14. Касанаве ЕВ, Геппе 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/ms2024-450>.
15. 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/>.
16. Arain Z, Lakser O. Contemplating Chronic Cough in Children. *Pediatric Annals*. 2019;48(3):e115–e120. <https://doi.org/10.3928/19382359-20190221-01>.
17. 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>.
18. Mubarakshina OA, Somova MN, Batisheva 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>.
19. 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>.
20. 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/ms2024-022>.
21. 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/ms2024-022>.
22. 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>.
23. 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>.

## 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, Г.С. Гатауллина, З.Р. Шархымуллина

Обзор литературы – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова

Анализ материала – Т.Г. Маланичева, Н.В. Зиятдинова, Г.С. Гатауллина

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* – Tatyana G. Malanicheva, Guzel S. Gataulina, Zulfiya R. Sharkhymullina

*Literature review* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova

*Material analysis* – Tatyana G. Malanicheva, Nelli V. Ziatdinova, Guzel S. Gataulina

*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, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ziatdin@mail.ru

**Гатауллина Гузель Сиреньевна**, к.м.н., заместитель главного врача по организационно-методической работе, Детская городская клиническая больница №7; 420037, Россия, Казань, ул. Айдарова, д. 2а; guzel.gataullina@tatar.ru

**Шархымуллина Зульфия Раисовна**, врач-педиатр, Республиканская клиническая больница; 420064, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Оренбургский тракт, д. 138; zulfiya.sh66@mail.ru

**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

**Guzel S. Gataulina**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Organizational and Methodological Work, Children's City Clinical Hospital No. 7; 2a, Aidarova St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420037, Russia; guzel.gataullina@tatar.ru

**Zulfiya R. Sharkhymullina**, Pediatrician, Children's Republican Clinical Hospital; 138, Orenburgskiy Tract St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; zulfiya.sh66@mail.ru

# Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов у детей: рациональные пути терапии

Т.И. Гарашенко<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, [9040100@mail.ru](mailto:9040100@mail.ru)

Н.Э. Пайганова<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, [payganova-natella@yandex.ru](mailto:payganova-natella@yandex.ru)

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 30, корп. 2

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

В структуре общей заболеваемости респираторная аллергическая патология сегодня занимает третью позицию, но, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, уже к 2050 г. займет первое место. По данным статистики, распространенность аллергического ринита в России составляет до 24%. Число случаев аллергического ринита у детей растет, и почти у половины пациентов с аллергическим ринитом симптомы развиваются в возрасте до 6 лет. Аллергический ринит негативно влияет на качество жизни, успеваемость в школе и общее состояние здоровья. Частым коморбидным состоянием при данном заболевании у детей является гипертрофия аденоидов, которая тесно взаимосвязана с аллергическим процессом в полости носа. Использование интраназальных кортикостероидов (мометазона фууроата) в качестве монотерапии значительно уменьшает как симптоматику аллергического ринита, так и размеры глоточной миндалины. Применение мометазона фууроата в сочетании с ингибитором лейкотриенов монтелукастом позволяет обеспечить лучшие результаты и снизить количество рецидивов по сравнению с монотерапией интраназальным мометазона фууроатом. Согласно проанализированным клиническим наблюдениям у пациентов с аллергическим ринитом и гипертрофией аденоидов, мометазона фууроат и комбинация мометазона фууроата и монтелукаста показали хороший клинический эффект. На основании анализа систематических обзоров по этиологии, клинике и диагностике аллергического ринита в сочетании с гипертрофией аденоидов, данных по взаимосвязи гипертрофии аденоидов и аллергического ринита и способах их коррекции, а также клинических исследований по эффективности и безопасности применения мометазона фууроата и монтелукаста сделан вывод о целесообразности их использования в комплексной терапии аллергического ринита и гипертрофии аденоидов у детей.

**Ключевые слова:** дети, аллергический ринит, гипертрофия аденоидов, лечение, мометазона фууроат, монтелукаст

**Для цитирования:** Гарашенко ТИ, Пайганова НЭ. Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов у детей: рациональные пути терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(11):50–59. <https://doi.org/10.21518/ms2025-290>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: Rational ways of therapy

Tatiana I. Garashchenko<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5024-6135>, [9040100@mail.ru](mailto:9040100@mail.ru)

Natella E. Payganova<sup>2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-7823-5422>, [payganova-natella@yandex.ru](mailto:payganova-natella@yandex.ru)

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of the Federal Medico-Biological Agency of Russia; 30, Bldg. 2, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 123182, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

## Abstract

In the structure of general morbidity, respiratory allergic pathology occupies the third position, but according to forecasts of the World Health Organization, by 2050 it will take first place. According to statistics, the prevalence of AR in Russia is up to 24%. The number of AR cases in children is increasing, and almost half of AR patients develop symptoms before the age of 6 years. AR negatively affects the quality of life, school performance, and overall health. An important comorbid condition in allergic rhinitis in children is adenoid hypertrophy, which is closely related to the allergic process in the nasal cavity. The use of intranasal corticosteroids (mometasone furoate) as monotherapy significantly reduces both the symptoms of allergic rhinitis and the size of the pharyngeal tonsil. In combination with the leukotriene inhibitor montelukast mometasone furoate allows for better results and fewer relapses compared to monotherapy with mometasone intranasal administration alone. According to the analyzed clinical observations in patients with allergic rhinitis and adenoid hypertrophy, mometasone furoate and mometasone furoate and montelukast showed a good clinical effect. Based on the analysis of systematic reviews on the etiology, clinic and diagnosis of allergic rhinitis in combination with adenoid hypertrophy, data on the relationship between adenoid hypertrophy and allergic rhinitis and methods of their correction, as well as clinical studies on the efficacy and safety of mometasone furoate and montelukast, it is concluded that their use in a complex treatment of allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children.

**Keywords:** children, allergic rhinitis, adenoid hypertrophy, treatment, mometasone furoate, montelukast

**For citation:** Garashchenko TI, Payganova NE. Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy in children: Rational ways of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-290>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Затруднение или отсутствие носового дыхания – состояние, резко снижающее качество жизни, особенно в детском возрасте, и одна из основных причин обращения к врачу-оториноларингологу, а также врачу первичного звена.

Помимо острых респираторных инфекций, существует множество других причин, вызывающих затруднение носового дыхания, и большинство из них может выявить лор-специалист при осмотре. Это могут быть как механические причины частичной или полной обструкции полости носа (искривление перегородки носа, гипертрофия носовых раковин, аденоидные вегетации, инородные тела в полости носа и носоглотке, опухоли полости носа и носоглотки), так и функциональные (разнообразные заболевания, приводящие к отеку слизистой оболочки полости носа и повышению выработки назального секрета) [1–3].

Среди причин можно выделить аллергические заболевания, в частности аллергический ринит (АР). АР оказывает значительное влияние на педиатрическую популяцию, и с годами выявляется тенденция к увеличению числа случаев АР.

В структуре общей заболеваемости респираторная аллергическая патология занимает третью позицию, но, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уже к 2050 г. займет первое место [3, 4]. По данным статистики, распространенность АР в разных странах мира составляет 4–32%, в России – 10–24% [3–5]. Поздняя диагностика АР приводит к тому, что многие пациенты длительное время занимаются самолечением, как правило, включающим чрезмерное употребление адrenomиметиков (деконгестантов) и антигистаминных средств системного действия с седативным эффектом [2]. В связи с низким уровнем обращаемости пациентов с АР на ранних стадиях заболевания и поздней диагностикой невозможно начать своевременное лечение и проводить профилактику осложнений. По данным международного исследования бронхиальной астмы (БА) и аллергии в детском возрасте, средняя распространенность симптомов АР среди 6–7-летних детей составляет 8,5% (1,8–20,4%) и 14,6% (1,4–33,3%) среди 13–14-летних детей [2, 6–8].

## ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

В связи с особенностями развития ребенка младший возраст является «иммунологическим окном латентной сенсibilизации». Тогда же наблюдается самый высокий риск развития аллергопатологии, что связано с расширением контакта малыша с новыми аллергенами. Латентная сенсibilизация в любом возрасте может проявиться «атопическим маршем» – пищевой аллергией, атопическим дерматитом до 2 лет, респираторными

проявлениями (АР, БА), патологией желудочно-кишечного тракта аллергической природы [2, 6, 7, 9].

На рост аллергопатологии влияет и изменение климата. К ключевым факторам относятся: увеличение количества трав во всем мире, увеличение частоты острых погодных явлений, повышение температуры окружающей среды, которое увеличивает концентрацию грибковых спор и продолжительность сезона пыления, а также изменения в распределении микробиома растительности. Выявлена также повышенная аллергенность пыльцы и грибов из-за воздействия более высоких уровней углекислого газа, озона и частиц дизельных выхлопных газов. Кроме того, парниковые газы и загрязнители воздуха разрушают эпителиальный барьер, вызывают эозинофильное воспаление и служат адьювантами, стимулирующими IgE-опосредованные реакции [10–13].

Кроме того, на все аспекты качества жизни ребенка с АР отрицательное влияние оказывает склонность к прогрессированию и коморбидности заболевания, поддерживаемая воздействием триггерных факторов. Коморбидность может проявляться риносинуситом (с полипами и без), хроническими средними отитами, аденоидитом, БА, атопическим дерматитом, риноконъюнктивитом и т. д. [2, 7, 8, 14]. Дисфункция слуховых труб вследствие воспалительного отека нарушает мукоцилиарный клиренс, способствует попаданию бактериальной флоры в структуры среднего уха, вызывая различные формы хронических средних отитов с развитием тугоухости, что приводит к задержке развития речи и интеллектуальных способностей [1, 8, 12]. С другой стороны, вовлечение в воспаление слизистых оболочек дыхательных путей, согласно концепции «единых дыхательных путей», влияет на клиническое течение [1, 2, 12]. Аллергическая сенсibilизация лимфоидной ткани глоточного кольца Пирогова – Вальдейера способствует гипертрофии глоточной миндалины вследствие присоединения бактериальной флоры и требует медикаментозной и хирургической коррекции [15]. У 45–69% пациентов с АР в последующем развивается БА, у 60–70% детей с астмой выявляются симптомы АР. У детей, страдающих АР, в 70% случаев поражаются околоносовые пазухи, у 30–40% диагностируют аденоидиты, у 30% – рецидивирующие и экссудативные средние отиты, у 10% – заболевания гортани (в том числе рецидивирующие стенозы гортани – ложный круп) [16].

Ухудшение качества жизни, вызванное основными симптомами АР, оказывает нежелательное действие на психологическое и физическое развитие ребенка. Лечение, сопровождающееся нежелательными эффектами препаратов (такими как седативный, кардиотоксический и др.), также может влиять на общее состояние [17].

АР влияет, в частности, на результаты обучения. Так, проведенное в Дании исследование показало, что дети с АР сдают экзамены хуже, чем их сверстники, не имеющие АР,

однако комплексная терапия позволяет им достигать результатов, сопоставимых с результатами их сверстников без АР (в исследовании участвовало более 50 тыс. подростков) [18].

АР – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (которое развивается под действием аллергенов) и наличием ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность (обструкция) носа, выделения из носа (ринорея), чихание, зуд в полости носа. АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, БА [2, 3, 12, 15].

В зависимости от этиологии выделяют сезонный АР (САР) и круглогодичный/бытовой (КАР). По характеру течения: интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году) и персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю и более 4 нед. в году). По степени тяжести: легкая – у пациента имеются слабовыраженные симптомы ринита, которые не нарушают дневную активность и сон; средняя – симптомы ринита препятствуют работе, учебе, занятиям спортом, нарушают сон пациента; тяжелая – симптомы значительно ухудшают качество жизни пациента, который в отсутствие терапии не может нормально работать, учиться, заниматься спортом, значительно нарушается ночной сон. По стадии заболевания: обострение, ремиссия. В формулировке диагноза также указывают спектр аллергенов, к которым выявлена повышенная чувствительность. При локальном АР имеются характерные симптомы АР, четкая связь обострения заболевания с контактом с аллергеном при отрицательных результатах стандартных методов аллергодиагностики [2, 3, 5].

АР у детей раннего и дошкольного возраста имеет свои особенности. До 3-летнего возраста превалирует заложенность носа с отеком слизистой оболочки полости носа, слизистыми выделениями, отеком кончика носа. Чихание, зуд и приступообразная ринорея менее характерны. Симптомы АР у детей дошкольного возраста сопровождаются «аллергическим тиком» – они морщат нос («нос кролика»); дети более старшего возраста поднимают нос ладонью вверх («аллергический салют»). При этом образуется красная поперечная полоса в области кончика носа. Под глазами формируются «аллергические круги», что связано с нарушением микроциркуляции в воспаленной слизистой оболочке полости носа. При ротовом дыхании может развиться патология зубочелюстной системы – неправильный прикус с высоким стоянием твердого неба и выдвинутой вперед верхней челюстью, что мешает правильному речеобразованию.

При распространении процесса в носоглотку нарушается состояние слуховой трубы, дети могут жаловаться на боль и треск в ушах, особенно при глотании, и нарушение слуха (проявления аллергического тугоухотита).

Ребенок может предъявлять жалобы на слабость, недомогание, раздражительность, головную боль, повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, нарушение сна, подавленное настроение.

АР часто сочетается с другими аллергическими заболеваниями, такими как аллергический конъюнктивит, атопический дерматит, атопическая БА [2, 3, 7].

Симптомы АР варьибельны по времени и интенсивности, при этом прослеживается связь между воздействием причинно-значимого аллергена и развитием симптомов (сезонные обострения, обусловленные пылением аллергенных растений, или обострение после контакта с домашними животными), а также эффект элиминации – уменьшение проявлений вплоть до полного исчезновения симптомов в отсутствие воздействия аллергена [7, 12].

Одним из наиболее распространенных в детском возрасте коморбидных заболеваний при АР, наряду с БА, атопическим дерматитом, синуситом, отитом и полипозным риносинуситом, является гипертрофия аденоидов (глочной миндалины) [2, 19, 20].

В основе коморбидности лежит анатомическая близость вовлеченных в патологический процесс органов, общность этиологии, патогенетических механизмов, временная причинно-следственная связь между клинической манифестацией заболеваний.

Аденоиды (гипертрофия глоточной миндалины) диагностируют более чем у 90% детей раннего и дошкольного возраста [20]. Статистика свидетельствует о ежегодном увеличении заболеваемости хроническими болезнями глоточных миндалин и аденоидов среди детского населения [20, 21]. Данную нозологическую форму принято считать заболеванием детского возраста.

*Глоточная миндалина (аденоидные вегетации)* – часть лимфоэпителиального глоточного кольца Пирогова – Вальдейера, орган иммунной системы, регионарный для слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Воспалительные процессы, в том числе и аллергические, протекающие в этих органах, а также единство мерцательного эпителия позволяют в детском возрасте диагностировать такое заболевание, как назофарингит, и лечить риносинуситы и аденоидиты по единым принципам [20, 21].

При АР глоточная миндалина, «принимая на себя удар» и задерживая аллергены, поступающие в полость носа и глотки, становится шоковым органом и реагирует разрастанием ткани миндалины (гипертрофия аденоидов (ГА)). ГА усугубляет тяжесть течения АР за счет усиления назальной обструкции и ринореи (постназальный затек). Увеличение и/или воспаление глоточной миндалины могут существовать одновременно с АР и вызывать сходные симптомы. Клинически обе нозологии характеризуются заложенностью носа, слизистыми выделениями, в некоторых случаях ротовым дыханием, храпом, утренним кашлем вне связи с острым респираторным заболеванием [2, 19, 22].

Согласно литературным данным, у детей с АР чаще наблюдаются признаки ГА, чем в группе у детей без аллергии. Был проведен системный анализ 247 научных публикаций (в том числе 20 литературных обзоров) о взаимосвязи АР и ГА, который указывает на ведущую роль гипертрофии и глоточных, и небных миндалин в ротовом дыхании у детей и тесную связь с АР, в том числе с отсутствием контроля симптомов АР [19].

M.F. Evcimik et al., обследовав 1 322 ребенка с аллергическими заболеваниями (средний возраст детей составил 3 года) и 100 детей без аллергии (группа контроля), установили, что клинически значимая ГА встречается

в 12,4% случаев среди детей с аллергическим заболеванием и только у 3% детей без аллергии [23].

По данным K.-S. Cho et al., при сочетании АР с аденоидами 70,6% детей sensibilizированы более чем к одному аллергену. Исследование K.-S. Cho et al. продемонстрировало наличие специфических IgE в ткани аденоидных вегетаций, в том числе при отрицательных результатах в сыворотке крови [24]. Доказано, что АР средней и тяжелой степени среди детей с ГА наблюдается чаще, чем у детей без данной патологии (76,3 и 62,6%;  $p = 0,005$ ). Аденоиды не только утяжеляют течение заболевания, но и удлиняют продолжительность обострения АР [25].

Ранний контроль аллергии снижает частоту аденотомий. Сравнительный анализ, проведенный M. Modrzyński et al., показал, что у детей, получавших в течение 3 мес. интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и пероральные антигистаминные препараты (АГП) по поводу АР, отмечалось значительное уменьшение клинической симптоматики и размеров аденоидов по сравнению с контрольной группой (данные риноманометрии и эндоскопии носоглотки) [26].

Безусловно, хирургические вмешательства, проводимые в полости носа, околоносовых пазухах или носоглотке, не могут устранить основное заболевание – АР, поэтому к каждому конкретному пациенту необходим индивидуальный подход, основанный на понимании внутриносовой анатомии, расположения гипертрофированной глоточной миндалины и степени контроля за аллергическим заболеванием. Аденомотомия не может быть первым этапом лечения детей с АР, требуется медикаментозное лечение. В послеоперационном периоде детям с АР необходимо продолжать лечение основного заболевания. Если после аденотомии у ребенка без диагноза АР сохраняется храп, назальная обструкция, ребенок дышит ртом, необходимо исключить наличие АР [19].

Считается, что в период полового созревания или незадолго до него происходит физиологическая инволюция аденоидных вегетаций, однако опыт выявления ГА у детей старшего возраста и взрослых заставил оториноларингологов пересмотреть выжидательную тактику по отношению к аденоидам и хроническому аденоидиту у детей. По данным М.В. Дроздовой и соавт., доля подростков с АР и аллергическими заболеваниями (атопический дерматит, БА) среди всех прооперированных подростков по поводу ГА составила 34% [27].

Обструкция верхних дыхательных путей при ГА у ряда пациентов может привести к возникновению синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) – более половины пациентов с СОАС имеют АР и ГА [28].

Таким образом, можно заключить, что локальное аллергическое воспаление играет важную роль в развитии ГА, и при выработке плана лечения необходимо учитывать наличие очага хронического воспаления в глоточной миндалине [19, 22].

Современные руководства четко определяют стратегию лечения детей с АР, которая включает обучение больного, предупреждение контакта с аллергенами, медикаментозную терапию, специфическую иммунотерапию и хирургическое лечение [2–4, 12, 21, 27].

Фармакотерапия АР направлена на предупреждение и купирование острых проявлений АР. Целью медикаментозного лечения является достижение полного контроля симптомов АР. Важным этапом является ирригационно-элиминационная терапия, которая, помимо удаления аллергенов с поверхности мерцательного эпителия, еще и очищает слизистую оболочку для оптимального воздействия активных топических лекарственных препаратов (таблица) [2, 3].

● **Таблица.** Ступенчатый подход к терапии аллергического ринита

● **Table.** Stepwise approach to the treatment of allergic rhinitis

Иммунотерапия (АСИТ)			
Контроль факторов внешней среды (элиминационные мероприятия)			
Рассмотреть хирургическое лечение сопутствующей патологии			
Фармакотерапия для контроля симптомов			
1-я ступень	2-я ступень	3-я ступень	4-я ступень (лечение только специалистом)
Один из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нсН1-АГ</li> <li>• интраназальные АГ</li> <li>• кромоглициевая кислота (назальный препарат)</li> <li>• АЛР</li> </ul>	Один из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ИнГКС (предпочтительно)</li> <li>• нсН1-АГ</li> <li>• интраназальные АГ</li> <li>• АЛР</li> </ul>	Комбинация ИнГКС с одним или более из: <ul style="list-style-type: none"> <li>• нсН1-АГ</li> <li>• интраназальные АГ</li> <li>• АЛР</li> </ul>	Рассмотреть терапию тяжелого аллергического ринита омализумабом*
Препараты скорой помощи			
Симпатомиметики (код по АТХ R01AA) коротким курсом			Глюкокортикоиды (системного действия, пероральные)
Переверить диагноз и/или приверженность лечению либо влияние сопутствующих заболеваний и/или анатомических аномалий, прежде чем увеличивать терапию (step-up)			

*Примечание.* АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; нсН1-АГ – антигистаминные средства системного действия без седативного эффекта (последнего поколения); интраназальные АГ – противоаллергические средства, кроме кортикостероидов (код по АТХ R01AC); АЛР – блокаторы (антагонисты) лейкотриеновых рецепторов (код по АТХ R03DC); ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды – кортикостероиды для местного назального применения (код по АТХ R01AD); \* – назначение омализумаба возможно для пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности предшествующей терапии [2, 3, 7].

Аллерген-специфическую иммунологическую терапию (АСИТ), согласно официальным инструкциям к лекарственным препаратам, можно проводить у детей старше 5 лет. Проведение АСИТ у детей с АР позволяет предотвратить трансформацию АР в БА и расширение спектра причинно-значимых аллергенов [2, 29, 30]. Наличие лечебных аллергенов для проведения сублингвальной АСИТ существенно расширяет возможность этого метода в педиатрической практике (высокий уровень безопасности, отсутствие необходимости делать инъекции, отсутствие необходимости частых визитов к врачу).

При отсутствии клинического эффекта от элиминационных мероприятий и фармакологической терапии у детей с АР и ГА и развитии у них рецидивов экссудативного среднего отита, сопровождающегося кондуктивной тугоухостью и возникновением необратимых морфофункциональных изменений в среднем ухе, следует рассмотреть вопрос о целесообразности хирургического лечения (аденотомии). Сужение показаний к хирургическому лечению ГА обусловлено, с одной стороны, относительными успехами фармакотерапии, с другой – неудовлетворенностью результатами аденотомии и риском негативного влияния на течение самого АР и других коморбидных состояний, в частности БА. Аденотомия должна выполняться в состоянии ремиссии АР и вне сезона поллинозиса у пациентов с пыльцевой сенсибилизацией. Во избежание рецидивов ГА приоритет отдается эндоскопической хирургической технике. В послеоперационном периоде, после эпителизации раневой поверхности в носоглотке (через 2 нед.), целесообразно продолжение лечения ИнГКС. Во многих случаях это позволяет добиться стойкой ремиссии заболевания [2, 30].

## ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Пациентам с АР, особенно сопровождающимся назальной обструкцией, назначают назальные кортикостероиды (код по АТХ R01AD) с целью уменьшения заложенности носа, зуда в полости носа, чихания, ринореи [3]. ИнГКС превосходят по силе действия антигистаминные средства системного действия и кромоглициевую кислоту (назальный препарат), эффективно уменьшают выраженность таких симптомов, как заложенность носа, зуд, чихание, ринорея, за счет выраженного противоаллергического, противовоспалительного и сосудосуживающего действия [2, 3].

При использовании ИнГКС в слизистой оболочке полости носа и на поверхности глоточной миндалины создается высокая концентрация лекарственного вещества, а риск развития системных нежелательных эффектов минимален по сравнению с системным использованием ГКС. Доказано, что ИнГКС не угнетают мукоцилиарный клиренс и не вызывают атрофию слизистой оболочки. Они уменьшают все симптомы АР и могут быть также эффективны в отношении глазных симптомов, сопровождающих АР. При заложенности носа терапию рекомендуют начинать с ИнГКС, т. к. эти препараты более эффективны, чем любые другие лекарственные средства, в устранении причины заложенности носа, а именно аллергического (иммунного) воспаления. Применение ИнГКС у детей с АР позволяет

не только снизить выраженность назальной обструкции и других симптомов ринита, но и уменьшить степень выраженности гипертрофии аденоидных вегетаций, а следовательно, и необходимость в хирургическом лечении [2, 3].

Действие ИнГКС начинается через 7–8 ч, но достигает максимума через 2 нед. (РАДАР). При выборе конкретного препарата отдают предпочтение лекарственным средствам, обладающим высокой топической активностью, низкой системной биодоступностью и, следовательно, большей безопасностью при длительном применении. По своей клинической эффективности различные ИнГКС сопоставимы между собой, однако по профилю безопасности могут существенно отличаться. Кроме того, при выборе препарата также могут учитываться и его реологические свойства, которые позволяют удерживать действующее вещество на поверхности слизистой полости носа.

Одним из препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью является мометазона фуруат (Назонекс). Многочисленные исследования, проводившиеся у детей, показали, что применение современных ИнГКС в терапевтических дозах не влияет на рост и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Тем не менее кортикостероиды для местного (назального) применения следует назначать в минимальных терапевтических суточных дозах, а при длительном применении необходимо контролировать рост ребенка. Следует использовать минимально достаточные дозы, ограничить применение ИнГКС с высокой биодоступностью, таких как будесонид (30–40%) и беклометазон (40–50%) [3].

При назначении терапии необходимо учитывать высокую системную биодоступность дексаметазона (более 80%), который входит в состав многих комбинированных препаратов местного действия, часто применяющихся для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний носоглотки [3]. Среди современных ИнГКС наиболее низкой системной биодоступностью (от 0,1% до 1–2%) характеризуются препараты: флутиказона фуруат, мометазон и флутиказон (флутиказона пропионат) [31, 32].

Мометазона фуруат (МФ) выпускается в форме назального спрея на водной основе, содержащего 50 мкг в каждой дозе (0,05%). Системная биодоступность препарата – менее 0,1%. Для детей 2–11 лет рекомендуемая доза – 50 мкг 1 раз в сутки, общая суточная доза – 100 мкг. Детям старше 12 лет впрыскивают по 2 дозы в каждый носовой ход 1 раз в сутки – 200 мкг. После достижения эффекта поддерживающая доза составляет 100 мкг.

МФ (Назонекс) оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие при применении в дозах, при которых не возникает системных эффектов, тормозит высвобождение медиаторов воспаления, повышает продукцию липомодулина, являющегося ингибитором фосфолипазы А, что обуславливает снижение высвобождения арахидоновой кислоты и, соответственно, угнетение синтеза продуктов метаболизма арахидоновой кислоты – циклических эндоперекисей, простагландинов; предупреждает краевое скопление нейтрофилов, что уменьшает воспалительный экссудат и продукцию лимфокинов; тормозит миграцию макрофагов; приводит

к уменьшению процессов инфильтрации и грануляции. МФ уменьшает воспаление за счет снижения образования субстанции хемотаксиса (влияние на «поздние» реакции аллергии), тормозит развитие аллергической реакции немедленного типа (обусловлено торможением продукции метаболитов арахидоновой кислоты и снижением высвобождения из тучных клеток медиаторов воспаления) [33].

Все стероиды подавляют экспрессию генов факторов, ответственных за возникновение и поддержку воспалительных процессов, но фуруаты заслуживают особого внимания, поскольку их боковая фуруратно-эфирная цепь делает молекулы очень липофильными. Таким образом, молекулы легко усваиваются слизистыми оболочками, эпителием и фосфолипидами клеточных мембран. Это минимизирует их общее действие и максимизирует местное [34].

Клинические исследования по эффективности лечения мометазона фуруатом (Назонекс) у детей с АР показывают быстрое купирование симптоматики, улучшение носового дыхания и стойкую ремиссию по окончании курса терапии [35].

Сравнительная оценка терапии АР у детей мометазона фуруата моногидратом (МФМ) и флутиказона пропионатом (ФП) показала, что 4-недельная терапия МФМ привела к более выраженному улучшению самочувствия и снижению симптомов детского хронического АР по сравнению с ФП. Согласно результатам анализа лечения 94 пациентов 6–12 лет с АР, в группе МФМ наблюдалось более эффективное действие препарата, выраженное снижением назальных симптомов, в то время как группа ФП отметила эффективность препарата в снижении неназальных симптомов [36]. В пользу выбора оригинального мометазона фуруата (Назонекс) также могут выступать данные сравнительного исследования показателей реологических свойств препаратов, которые оценивались в протоколе, имитирующем использование препарата пациентом. Препарат Назонекс характеризовался более высокими показателями начальной и конечной вязкости, что способствовало более длительному удержанию мометазона фуруата на поверхности слизистой полости носа [37].

Согласно исследованию M.R. Ahmed et al., при гистологическом анализе состояния ткани глоточной миндалины через месяц после орошения водным назальным спреем мометазона фуруата (Назонекс) в дозе 100 мкг/день в течение 4 нед. было выявлено снижение количества активных зародышевых центров и спонгиоза в ткани аденоидов, получавшей мометазон, по сравнению с контрольной группой. В контрольной группе (физиологический раствор) были обнаружены пролиферирующие, активные лимфоидные фолликулы разного размера и формы с переполненными кровеносными сосудами в межфолликулярных областях. Таким образом, получено подтверждение эффективности препарата Назонекс в уменьшении реактивных клеточных изменений в ткани глоточной миндалины [38].

Представляются убедительными результаты исследований применения мометазона фуруата в терапии детей, страдающих АР и ГА [39–42]. На основании анализа 8 исследований эффективности использования мометазона

наблюдалось значительное уменьшение степени заложенности носа, храпа, общих назальных симптомов, обструктивного апноэ во сне. Кроме того, было отмечено снижение процента пациентов с данными симптомами по сравнению с контрольной группой. При приеме мометазона наблюдалась тенденция к уменьшению ринореи и кашля. По сравнению с контролем, назальный спрей с мометазоном значительно уменьшил размер аденоидов или соотношение аденоидов и хоаны, уменьшил обструкцию хоан по сравнению с базальным уровнем, а процент пациентов с ГА составил 26% против 92%. На фоне приема мометазона наблюдалось улучшение состояния при среднем отите с выпотом на 40% против 72%.

Детям от 2 до 11 лет рекомендуется следующая схема применения назального спрея с мометазоном (код по АТХ R01AD09): по одному впрыскиванию (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в день (суммарная суточная доза – 100 мкг). Взрослым и детям старше 12 лет – по 2 дозы (100 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (200 мкг/сут). После достижения желаемого лечебного эффекта для поддерживающей терапии целесообразно уменьшение дозы до 1 (50 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (100 мкг/сут). При необходимости суточная доза может быть увеличена до 4 доз (200 мкг) в каждый носовой ход 1 раз в сутки (400 мкг/сут). После уменьшения симптомов рекомендуется снижение дозы.

При АР любой степени тяжести рекомендовано и целесообразно назначение *блокаторов лейкотриеновых рецепторов* с целью уменьшения заложенности носа, ринореи, зуда в полости носа, чихания [2, 3]. Из этой группы препаратов монтелукаст (Сингуляр) в дозе 4 мг разрешен к применению у детей с 2 лет, в дозе 5 мг – с 6 лет. За счет специфического связывания с цистеинил-лейкотриеновыми рецепторами монтелукаст подавляет воспаление слизистой оболочки носа и бронхов, спровоцированное аллергеном и неспецифическими триггерами, обладает выраженным противоаллергическим и противовоспалительным действием. Сингуляр назначается как монопрепарат или в составе комплексной терапии АР. У детей с АР, страдающих БА, назначение антагонистов лейкотриеновых рецепторов позволяет избежать полипрагмазии, а также может иметь стероидсберегающий эффект [2, 3, 43, 44].

Антагонист лейкотриеновых рецепторов монтелукаст блокирует лейкотриеновые рецепторы 1-го типа, которые находятся на иммунocyтах, гладких мышцах и эндотелии слизистой оболочки дыхательных путей. Первоначально разработанный для лечения БА, монтелукаст нашел применение в лечении АР.

Монтелукаст (Сингуляр) показан для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного АР у детей с 2 лет, у подростков и взрослых. Для контроля симптомов АР монтелукаст можно принимать как в качестве монотерапии при легких проявлениях АР, так и в качестве комбинации с АГП и ИнГКС при среднетяжелых/тяжелых симптомах АР. Монтелукаст можно назначать вместе с другими лекарственными препаратами, применяемыми для длительного лечения БА и/или АР. Монтелукаст сравним по эффективности с пероральными антигистаминными препаратами

для облегчения всех глазных и назальных симптомов АР, включая заложенность носа, ринорею и чихание.

Монотерапия антилейкотриеновыми препаратами может быть альтернативой для пациентов, которым противопоказаны ИНГКС и оральные антигистаминные препараты. Они показаны пациентам с АР в сочетании с БА, т. к. могут воздействовать на механизмы развития воспаления в верхних и нижних дыхательных путях [2, 3, 43]. Длительность курсового лечения – 1–3 мес. и более.

С 2020 г. ведется исследовательская работа по выявлению нежелательных эффектов монтелукаста. В крупном исследовании по оценке потенциальной связи между применением монтелукаста и риском развития нейропсихиатрических побочных эффектов у детей и подростков (более 70 тыс. детей) не было выявлено связи между применением монтелукаста и риском нейропсихиатрических побочных эффектов. В совокупности с другими надежными наблюдательными исследованиями эти результаты могут послужить основой для лечения БА и АР у данной группы пациентов [44, 45].

Тем не менее монтелукаст не следует назначать пациентам, у которых отмечаются постоянные или периодические проблемы с памятью, сном, а также следующие расстройства: заикание, лунатизм, неконтролируемые движения мышц, возбуждение, агрессивное поведение или враждебность (в том числе спонтанные), кошмары или яркие сны, депрессия, дезориентация или спутанность сознания, чувство беспокойства, галлюцинации, раздражительность. Необходимо тщательно собирать анамнез и проводить опрос родителей ребенка о любом случае психического заболевания или нарушения до назначения лечения. При появлении симптомов нарушения сна, включая ночные кошмары, тревожность, возбуждение, агрессивное поведение, психомоторную гиперактивность, депрессию и суицидальные мысли на фоне терапии монтелукастом, препарат следует отменить и более не назначать, рассмотрев другие фармакотерапевтические возможности.

Доказано, что лейкотриены играют важную роль в патогенезе ГА [3, 20]. Интересным и перспективным представляется исследование A. Liu et al. по созданию экспериментальной модели АР и ГА у крыс и воздействию на данную патологию комбинацией мометазона фууроата и монтелукаста натрия в течение недели. После моделирования у крыс появились заметные назальные симптомы и гипоксия. Гистопатологический анализ выявил гипертрофию фолликулов NALT и инфильтрацию слизистой оболочки носа воспалительными клетками. В сыворотке крови и тканях крыс модельной группы наблюдались повышенные уровни IL-4, IL-13, IL-17, яйцеклеток, ЕСР и TNF- $\alpha$  и сниженные уровни TGF- $\beta$ . Через неделю в группе, получавшей лечение, наблюдалось улучшение симптомов и снижение уровней факторов воспаления [46].

В Российской Федерации было организовано исследование, сравнивающее эффективность монтелукаста в качестве монотерапии и его комбинации с ИНГКС для коррекции гипертрофии глоточной миндалины у пациентов с АР. После проведенного лечения в течение месяца у всех пациентов отмечено уменьшение степени гипертрофии глоточной

миндалины. В контрольной группе, получавшей деконгестанты и промывания носа солевыми растворами, степень увеличения аденоидов не изменилась. Значимое уменьшение ГА выявлено у детей, получавших комбинированную терапию ( $p < 0,001$ ). Положительная динамика размеров глоточной миндалины, улучшение носового дыхания и купирование ночного храпа сохранялись в течение 3 мес. в обеих исследуемых группах ( $p < 0,01$ ). У 1/3 детей такие результаты сохранялись в дальнейшем в течение 6 мес. ( $p < 0,01$ ). Анализ эффективности терапии монтелукастом у пациентов с АР, получавших монотерапию, показал, что 42,1% участников имели отличные результаты, 42,1% – хорошие, 15,8% – удовлетворительные. При использовании комбинированного лечения отличные результаты получены у 60% детей, хорошие – у 30%, удовлетворительные – у 10% [47]. На фоне симптоматического лечения в контрольной группе явления ринита были купированы, однако размеры глоточной миндалины не изменились. Результаты были оценены как неудовлетворительные [47].

В 2023 г. Н.Н. Chang et al. провели исследование с целью определения тактики терапии ГА. У 68% пациентов с сочетанной патологией (ГА и АР) применение монтелукаста, а также комбинированная терапия ИНГКС с ингибиторами антилейкотриеновых рецепторов показали наилучший эффект, в том числе в отношении состояния аденоидной ткани [48].

R.H. Almutairi et al. выполнили анализ 7 рандомизированных клинических исследований (742 ребенка) о роли монтелукаста, антагониста лейкотриеновых рецепторов, отдельно или в комбинации с мометазоном, мощным местным интраназальным стероидом, в лечении гипертрофии аденоидов в сочетании с АР. Убедительно показано, что монтелукаст сам по себе или в комбинации с интраназальным введением мометазона фууроата значительно улучшает клинические симптомы ГА в сочетании с АР, такие как храп, нарушение сна, дыхание через рот. Монтелукаст превосходил плацебо в отношении уменьшения храпа, дискомфорта во сне и состояния полости рта [49].

Данное комбинированное действие позволяет монтелукасту эффективно управлять острыми симптомами, вызванными лейкотриенами, в то время как мометазона фууроат обеспечивает долгосрочное снижение общего воспаления и гиперреактивности дыхательных путей. Применение данной комбинации продемонстрировало свою эффективность у пациентов с АР и БА, а также на фоне проводимой терапии отмечен более выраженный контроль симптомов и большее уменьшение размеров аденоидов, чем в случае использования монотерапии.

Анализ данных катамнеза (3 мес. после монотерапии препаратом Назонекс либо комбинированной терапии препаратами Назонекс и Сингуляр) по таким параметрами, как соотношение размеров глоточной миндалины и носоглотки, ринорея, храп и дыхание через рот, показал, что они были значительно ниже в группе комбинированной терапии. Комбинирование перорального приема монтелукаста с интраназальным введением мометазона при лечении ГА в сочетании с АР обеспечило лучшие результаты и меньшее количество рецидивов по сравнению с монотерапией интраназальным мометазоном [50].

## ВЫВОДЫ

В заключение хочется отметить, что число случаев АР у детей растет, и почти у половины пациентов с АР симптомы развиваются в возрасте до 6 лет. АР негативно влияет на качество жизни, успеваемость в школе и общее состояние здоровья. Нелеченый АР у детей увеличивает риск плохого контроля над астмой, повышения ее тяжести и обострений. Важным коморбидным состоянием при АР у детей является ГА, которая тесно взаимосвязана с аллергическим процессом в полости носа.

Использование интраназальных кортикостероидов (мометазона фуроат, Назонекс) в качестве монотерапии значительно уменьшает как симптоматику АР, так и размеры глоточной миндалины. С клинической точки зрения идеальное лекарственное средство для местного применения должно соответствовать ряду требований, включая удобство использования, хорошие сенсорные характеристики, возможность проникновения в заднюю полость носа, длительное время

пребывания и оптимальную фармакокинетическую и фармакодинамическую активность. Назальный спрей с мометазона фуроатом представлен на рынке под торговой маркой Назонекс уже 20 лет и обладает высокой эффективностью и отличным профилем безопасности. В сочетании с ингибитором лейкотриенов монтелукастом (Сингуляр) мометазона фуроат позволяет обеспечить лучшие результаты и меньшее количество рецидивов по сравнению с монотерапией интраназальным мометазоном, а также сократить число хирургических вмешательств при ГА у детей с АР.

Комплексный подход, включающий назначение рациональной фармакотерапии, элиминационных мероприятий и аллерген-специфической иммунотерапии, как правило, приводит к уменьшению клинических проявлений и улучшению качества жизни детей с АР и ГА и позволяет достичь длительной ремиссии.



Поступила / Received 05.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2025

Принята в печать / Accepted 08.07.2025

## Список литературы / References

1. Гаращенко ТИ, Бойкова НЭ. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей. *Медицинский совет*. 2015;(6):72–78. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/197/>. Garaschenko TI, Boikova NE. Impaired nasal breathing and allergic rhinitis in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(6):72–78. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/197/>.
2. Ревякина ВА, Дайхес НА, Генне НА. (ред.). *РАДАР. Аллергический ринит у детей: рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините*. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Медиа Медичи; 2023. 112 с. Режим доступа: [https://mediamedichi.ru/radar\\_izdanie/](https://mediamedichi.ru/radar_izdanie/).
3. 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/view-cr/261\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/261_2).
4. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(1):70–80.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.06.049>.
5. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Курбачева ОМ, Bachert C, Hellings PW и др. ARIA 2019: алгоритмы оказания помощи при аллергическом рините в России. *Российский аллергологический журнал*. 2020;17(1):7–22. <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>. Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Ilyina NI, Kurbacheva OM, Bachert C, Hellings PW et al. 2019 ARIA: care pathways for allergic rhinitis in Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(1):7–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.36691/RAJ.2020.17.1.001>.
6. Хаитов МР, Намазова-Баранова ЛС, Чучалин АГ, Дайхес НА, Ильина НИ, Курбачева ОМ и др. ARIA 2016: Современные направления оказания медицинской помощи больным аллергическим ринитом в свете требований прецизионной медицины. *Российский аллергологический журнал*. 2017;14(3):46–54. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/zfuacr>. Khaitov MR, Namazova-Baranova LS, Chuchalin AG, Dayhes NA, Ilyina NI, Kurbacheva OM et al. ARIA 2016: integrated care pathways for predictive medicine across the life cycle. *Russian Journal of Allergy*. 2017;14(3):46–54. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/zfuacr>.
7. Намазова-Баранова ЛС, Алексеева АА, Алтунов ВВ, Антонова ЕВ, Аршба ЭА, Ахмедулина ДИ и др. *Аллергия у детей: от теории – к практике*. М.: ПедиатрЪ; 2011. 668 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/gqmm1xpr>.
8. Тарасова ГД, Гаращенко ТИ, Сапожников ЯМ. Аллергический ринит в детской практике. *Медицинский совет*. 2019(17):192–197. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-17-192-197>. Tarasova GD, Garaschenko TI, Sapozhnikov YaM. Allergic rhinitis in children's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019(17):192–197. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2019-17-192-197>.
9. Licari A, Magri P, De Silvestri A, Giannetti A, Indolfi C, Mori F et al. Epidemiology of Allergic Rhinitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(8):2547–2556. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.016>.
10. Adamko DJ, Hildebrandt KJ. The changing epidemiology of paediatric childhood asthma and allergy in different regions of the world. *Fungal Allergy*. 2025;6:1584928. <https://doi.org/10.3389/falgy.2025.1584928>.
11. Burbank AJ. Climate Change and the Future of Allergies and Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2025;25(1):20. <https://doi.org/10.1007/s11882-025-01201-0>.
12. Wise SK, Damask C, Greenhawt M, Oppenheimer J, Roland LT, Shaker MS et al. A Synopsis of Guidance for Allergic Rhinitis Diagnosis and Management From ICAR 2023. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023;11(3):773–796. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.01.007>.
13. Epstein TEG, Rorie AC, Ramon GD, Keswani A, Bernstein J, Codina R et al. Impact of climate change on aerobiology, rhinitis, and allergen immunotherapy: Work Group Report from the Aerobiology, Rhinitis, Rhinosinusitis & Ocular Allergy, and Immunotherapy, Allergen Standardization & Allergy Diagnostics Committees of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(6):1767–1782.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2025.01.048>.
14. Cohen B. Allergic Rhinitis. *Pediatr Rev*. 2023;44(10):537–550. <https://doi.org/10.1542/pir.2022-005618>.
15. Cheng M, Dai Q, Liu Z, Wang Y, Zhou C. New progress in pediatric allergic rhinitis. *Front Immunol*. 2024;15:1452410. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410>.
16. Гаращенко ТИ. Современная терапия аллергических ринитов у детей. *РМЖ*. 2002;10(5):273–278. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennaya\\_terapiya\\_allergicheskikh\\_rinitov\\_u\\_detey/](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennaya_terapiya_allergicheskikh_rinitov_u_detey/). Garaschenko TI. Modern therapy of allergic rhinitis in children. *RMJ*. 2002;10(5):273–278. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennaya\\_terapiya\\_allergicheskikh\\_rinitov\\_u\\_detey/](https://www.rmj.ru/articles/allergologiya/Sovremennaya_terapiya_allergicheskikh_rinitov_u_detey/).
17. Кормазов МЮ, Ленгина МА, Дубинец ИД, Кормазов АМ, Смирнов АА. Качество жизни детей с аллергическим ринитом и пути коррекции. *Медицинский совет*. 2023;17(19):115–124. <https://doi.org/10.21518/ms2023-379>. Korkmazov MYu, Lengina MA, Dubinets ID, Korkmazov AM, Smirnov AA. Quality of life of children with allergic rhinitis and ways of correction. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):115–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-379>.
18. Voss Vahlkvist S, Romano Rodriguez M, Pedersen M, Houmann Petersen T. The impact of allergic rhinitis on future educational outcomes: a Danish real-world register study. *Curr Med Res Opin*. 2025;41(2):261–268. <https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2452518>.
19. Шиленкова ВВ. Аллергический ринит и коморбидные заболевания. Взгляд оториноларинголога. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):612–616. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201868>. Shilenkova VV. Allergic rhinitis and comorbid diseases. Otorhinolaryngologist's view. Case report. *Consilium Medicum*. 2022;24(9):612–616. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.9.201868>.
20. Карпова ЕП, Юнусов АС, Тулупов ДА, Карнеева ОВ, Зябкин ИВ, Полунин ИМ и др. *Гипертрофия аденоидов, гипертрофия небных миндалин: клинические рекомендации*. М.; 2024. 44 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662_2).
21. Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Абдулкеримов ХТ, Рязанцев СВ, Карпова ЕП и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. М.; 2024. 49 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/313\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/313_3).

22. Туровская АА, Костина ЕМ, Трушина ЕЮ, Орлова ЕА. Аллергический ринит и гипертрофия аденоидов: взаимосвязь, современный взгляд на диагностику и терапию. *Практическая аллергология*. 2023;(1):56–60. Режим доступа: <https://rumedo.ru/uploads/materials/07b9ac60d51b1d4bd93007a5ebb6b93e.pdf>.  
Turovskaya AA, Kostina EM, Trushina EYu, Orlova EA. Allergic rhinitis and adenoid hypertrophy: relationship, modern view on diagnosis and therapy. *Practical Allergology*. 2023;(1):56–60. (In Russ.) Available at: <https://rumedo.ru/uploads/materials/07b9ac60d51b1d4bd93007a5ebb6b93e.pdf>.
23. Evcimik MF, Dogru M, Cirik AA, Nepesov MI. Adenoid hypertrophy in children with allergic disease and influential factors. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(5):694–697. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.02.017>.
24. Cho KS, Kim SH, Hong SL, Lee J, Mun SJ, Roh YE et al. Local Atopy in Childhood Adenotonsillar Hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2018;32(3):160–166. <https://doi.org/10.1177/1945892418765003>.
25. Yang Y, Li X, Ma Q, Fu Z, Su K. Detecting epidemiological relevance of adenoid hypertrophy, rhinosinusitis, and allergic rhinitis through an Internet search. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(3):1349–1355. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06885-4>.
26. Modrzyński M, Zawisza E, Mazurek H. The influence of medical treatment of the perennial allergic rhinitis on the adenoid size in children. *Otolaryngol Pol*. 2006;60(4):543–550. (In Polish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17152807/>.
27. Дроздова МВ, Карелин АВ, Ларионова СН, Быкова АВ, Гарифуллин ММ. Возможные причины отсутствия инволюции глоточной миндалины у подростков. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):39–43. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-39-43>.  
Drozdova MV, Karelin AV, Larioanova SN, Bykova AV, Garifullin MM. The probable causes of the absence of pharyngeal tonsil involution in adolescents. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(4):39–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-39-43>.
28. D'Elia C, Gozal D, Bruni O, Goudouris E, Meira E Cruz M. Allergic rhinitis and sleep disorders in children – coexistence and reciprocal interactions. *J Pediatr*. 2022;98(5):444–454. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.11.010>.
29. Agüero CA, Sarraquigne MP, Parisi CAS, Mariño AI, López K, Menéndez Porfirio B et al. Allergic rhinitis in pediatrics: recommendations for diagnosis and treatment. *Arch Argent Pediatr*. 2023;121(2):e202202894. (In Spanish) <https://doi.org/10.5546/aap.2022-02894>.
30. Асманов АИ, Конюкова НГ, Пивнева НД, Гребенникова ЮВ, Пампура АН. Комплексный подход к лечению детей с аллергическим ринитом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(5):348–352. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Kompleksnyy\\_podhod\\_klecheniyu\\_detey\\_sallergicheskim\\_rinitom/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Kompleksnyy_podhod_klecheniyu_detey_sallergicheskim_rinitom/).  
Asmanov AI, Konyukova NG, Pivneva ND, Grebennikova YuV, Pampura AN. Comprehensive treatment method for children with allergic rhinitis. *RMJ. Medical Review*. 2021;5(5):348–352. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Kompleksnyy\\_podhod\\_klecheniyu\\_detey\\_sallergicheskim\\_rinitom/](https://www.rmj.ru/articles/pediatrya/Kompleksnyy_podhod_klecheniyu_detey_sallergicheskim_rinitom/).
31. Кудрявцева АВ, Ксензова ЛД. Аллергический ринит в педиатрии: местная терапия. *Лечащий врач*. 2021;(4):16–20. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.11.72.003>.  
Kudryavtseva AV, Ksenzova LD. Allergic rhinitis in pediatrics: local therapy. *Lechaschi Vrach*. 2021;(4):16–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.11.72.003>.
32. Гаращенко ТИ, Тарасова ГД. Ингаляционные кортикостероиды в оториноларингологии. *Медицинский совет*. 2020;(1):50–58. <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-1-50-58>.  
Garashchenko TI, Tarasova GD. Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology. *Meditinskiy Sovet*. 2020;(1):50–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701x-2020-1-50-58>.
33. Szefer SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108(1 Suppl):S26–S31. <https://doi.org/10.1067/mai.2001.115563>.
34. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:18. <https://doi.org/10.1186/s40248-016-0054-3>.
35. Ciprandi G, Varricchio A. The relevance of the Mometasone furoate nasal spray in clinical practice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;32(4):1051–1054. Available at: <https://www.biolifesas.org/EN/Y2018/V32/I4/1051>.
36. Mak KK, Ku MS, Lu KH, Sun HL, Lue KH. Comparison of mometasone furoate monohydrate (Nasonex) and fluticasone propionate (Flixonax) nasal sprays in the treatment of dust mite-sensitive children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(4):239–245. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.01.007>.
37. Sharpe SA, Sandweiss V, Tuazon J, Giordano M, Witchey-Lakshmanan L, Hart J, Sequeira J. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm*. 2003;29(9):1005–1012. <https://doi.org/10.1081/ddc-120025457>.
38. Ahmed MR, Abou-Halawa AS, Ibrahim IH, Zittoon RF, Makary EFY. Effect of topical mometasone furoate on adenoidal lymphoid tissue: a light microscopic study. *J Laryngol Otol*. 2019;133(2):106–109. <https://doi.org/10.1017/S0022215118002268>.
39. Chohan A, Lal A, Chohan K, Chakravarti A, Gomber S. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the role of mometasone in adenoid hypertrophy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(10):1599–1608. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.07.009>.
40. Arslan E, Tulaci KG, Canakci H, Arslan S, Yazici H. Evaluation of the intranasal steroid treatment outcomes in adenoid tissue hypertrophy with or without allergic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2021;42(4):102983. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.102983>.
41. Ghafar MHA, Mohamed H, Mohammad NMY, Mohammad ZW, Madiadipoera T, Wang Y, Abdullah B. Mometasone furoate intranasal spray is effective in reducing symptoms and adenoid size in children and adolescents with adenoid hypertrophy. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2020;71(3):147–153. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2019.04.004>.
42. Roushdy MM, Jalil AAA, Saeed AM. Mometasone Furoate Use for Recurrent Adenoid Hypertrophy: Randomized Controlled Clinical Trial. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;75(3):1639–1646. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03539-1>.
43. Авдеев СН, Намазова-Баранова ЛС, Ильина НИ, Вишнева ЕА, Зырянов СК, Каркашадзе ГА и др. *Применение антилейкотриеновых препаратов в лечении аллергических болезней дыхательных путей: методические рекомендации для специалистов педиатров, оториноларингологов, аллергологов и врачей общей практики*. М.; 2024. 70 с. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-metodicheskikh-rekomendatsiy/Проект%20метод%20рек%20АЛТР%2029.02.2024.pdf>.
44. Mayoral K, Lizano-Barrantes C, Zamora V, Pont A, Miret C, Barrufet C et al. Montelukast in paediatric asthma and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170):230124. <https://doi.org/10.1183/16000617.0124-2023>.
45. Wintzell V, Brenner P, Halldner L, Rheden S, Gong T, Almqvist C. Montelukast Use and the Risk of Neuropsychiatric Adverse Events in Children. *JAMA Pediatr*. 2025;179(4):418–427. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2024.5429>.
46. Liu A, Zhang Y, Lin Y, Li X, Wang S, Pu W et al. A rat model of adenoid hypertrophy constructed by using ovalbumin and lipopolysaccharides to induce allergy, chronic inflammation, and chronic intermittent hypoxia. *Animal Model Exp Med*. 2025;8(2):353–362. <https://doi.org/10.1002/ame.212396>.
47. Вайман ОА. Перспективы применения антилейкотриеновых препаратов у детей с патологией лимфоглоточного кольца. *Российская оториноларингология*. 2009;(2):184–189. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/perspektivy-primeneniya-antileykotrienovykh-preparatov-u-detey-s-patologiy-limfoglotochnogo-koltsa.pdf>.  
Vayman OA. Prospects for the use of antileukotriene drugs in children with pathology of the lymphopharyngeal ring. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2009;(2):184–189. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/perspektivy-primeneniya-antileykotrienovykh-preparatov-u-detey-s-patologiy-limfoglotochnogo-koltsa.pdf>.
48. Chang HH, Zhang XY, An L, Dang PH, Luo J, Wang J. Novel Classification System of Adenoids Based on Appearance and Its Relationship with Drug Therapy. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(7):634–642. <https://doi.org/10.1159/000528445>.
49. Almutairi RH, Albeshier MB, Alboqami RA, Al-Fahd AZ, Fahad Z Alshehri R et al. Comparative efficacy of intranasal mometasone furoate monotherapy or combination therapy with montelukast in pediatric adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2025;192:112310. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2025.112310>.
50. Joseph M, Krishna MM, Franco AJ, Jekov L, Sudo RYU, Cabral TDD. Efficacy of combination therapy with mometasone and montelukast versus mometasone alone in treatment of adenoid hypertrophy in children: A systematic review and meta-analysis. *Am J Otolaryngol*. 2025;46(1):104566. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2024.104566>.

**Вклад авторов:**

Концепция статьи – Т.И. Гаращенко

Написание текста – Н.Э. Пайганова

Сбор и обработка материала – Н.Э. Пайганова

Обзор литературы – Н.Э. Пайганова

Анализ материала – Т.И. Гаращенко, Н.Э. Пайганова  
Статистическая обработка – Н.Э. Пайганова  
Редактирование – Т.И. Гаращенко, Н.Э. Пайганова  
Утверждение окончательного варианта статьи – Т.И. Гаращенко

#### **Contribution of authors:**

Concept of the article – **Tatiana I. Garashchenko**  
Text development – **Natella E. Payganova**  
Collection and processing of material – **Natella E. Payganova**  
Literature review – **Natella E. Payganova**  
Material analysis – **Tatiana I. Garashchenko, Natella E. Payganova**  
Statistical processing – **Natella E. Payganova**  
Editing – **Tatiana I. Garashchenko, Natella E. Payganova**  
Approval of the final version of the article – **Tatiana I. Garashchenko**

---

#### **Информация об авторах:**

**Гаращенко Татьяна Ильинична**, д.м.н., профессор, ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико-биологического агентства России; 123182, Россия, 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

**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 Otolaryngology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; 9040100@mail.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

# Возможности и перспективы использования иммуномодулирующей терапии в лечении острых респираторных инфекций у детей

С.И. Шаталина<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

Е.В. Касанаве<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1

## Резюме

Острые респираторные инфекции (ОРИ) можно назвать глобальным бременем современной педиатрии. Наиболее частой заболеваемости ОРИ преимущественно вирусной этиологии подвержены дети первых 6 лет жизни: младенцы, а также дети раннего и дошкольного возраста. Это объясняется в первую очередь физиологическими особенностями их иммунной системы. В этой связи актуализируется вопрос рационального подбора препарата иммуностропной направленности с доказанной эффективностью и безопасностью, способного как повышать резистентность к инфекционным агентам, так и увеличивать эффективность проводимой комплексной терапии ОРИ, особенно у наиболее уязвимых с точки зрения иммунного ответа категорий пациентов. Среди многочисленных иммуномодулирующих препаратов выделяется группа бактериальных лизатов, привлекающая внимание практикующих врачей и исследователей в контексте неспецифической иммунопрофилактики и иммунотерапии ОРИ. Применение препаратов данного спектра способствует активации врожденного и адаптивного звеньев иммунитета, более быстрому купированию симптомов респираторной инфекции, а также снижает риск развития осложнений и, соответственно, уменьшает потребность в антибактериальной терапии. Особенностью фармакологического действия этой группы лекарственных средств является не только индукция адаптивного иммунного ответа против патогенов, антигены которых входят в состав лизатов бактерий, но и повышение резистентности ко многим другим бактериальным и вирусным инфекционным агентам. Среди бактериальных лизатов по уровню доказательности лидирует ОМ-85 – наиболее изученный модулятор противoinфекционной защиты дыхательных путей. Его эффективность и безопасность продемонстрированы в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. В статье приведены данные, подтверждающие преимущества ОМ-85 перед другими лекарственными препаратами иммуностропного звена.

**Ключевые слова:** ОМ-85, острые респираторные инфекции, бактериальные лизаты, иммуномодулирующая терапия, дети

**Для цитирования:** Шаталина СИ, Касанаве ЕВ. Возможности и перспективы использования иммуномодулирующей терапии в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):61–70. <https://doi.org/10.21518/ms2025-270>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Possibilities and prospects of using immunomodulatory therapy in the treatment of acute respiratory infections in children

Svetlana I. Shatalina<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2085-0021>, svetlanashatalina@mail.ru

Elena V. Kasanave<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>, lenavs@inbox.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

<sup>2</sup> Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia

## Abstract

Acute respiratory infections (ARI) can be called a global burden of modern pediatrics. The most frequent incidence of ARI, mainly of viral etiology, is experienced by children of the first 6 years of life: infants, as well as children of early and preschool age. This is explained primarily by the physiological characteristics of their immune system. In this regard, the issue of rational selection of an immunotropic drug with proven efficacy and safety, capable of both increasing resistance to infectious agents and increasing the effectiveness of the complex therapy of ARI, especially in the most vulnerable categories of patients from the point of view of the immune response, is becoming relevant. Among the numerous immunomodulatory drugs, a group of bacterial lysates stands out, attracting the attention of practicing physicians and researchers in the context of non-specific immunoprophylaxis and immunotherapy of ARIs. The use of drugs in this spectrum promotes the activation of innate and adaptive

links of immunity, faster relief of symptoms of respiratory infection, and also reduces the risk of complications and, accordingly, reduces the need for antibacterial therapy. A special feature of the pharmacological action of this group of drugs is the induction of an adaptive immune response not only against pathogens whose antigens are part of bacterial lysates, but also an increase in resistance to many other bacterial and viral infectious agents. Among bacterial lysates, OM-85 is the leader in terms of evidence – the most studied modulator of anti-infective protection of the respiratory tract. Its effectiveness and safety have been demonstrated in numerous randomized clinical trials. Its effectiveness and safety have been demonstrated in numerous randomized clinical trials. The article presents data confirming the advantages of OM-85 over other immunotropic drugs.

**Keywords:** OM-85, acute respiratory infections, bacterial lysates, immunomodulatory therapy, children

**For citation:** Shatalina SI, Kasanave EV. Possibilities and prospects of using immunomodulatory therapy in the treatment of acute respiratory infections in children. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(11):61–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-270>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Респираторные вирусные инфекции являются основной причиной госпитализации детей грудного и младшего возраста во всем мире и занимают вторую позицию в этиологической структуре детской смертности. Перенесенные в первые годы жизни ребенка острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) способны оказывать влияние на ремоделирование дыхательных путей и функцию развивающейся иммунной системы. В некоторых случаях ОРВИ легкого течения прогрессируют до гипервоспалительных реакций, которые повреждают легочную ткань и требуют интенсивной терапии [1]. Иммунный ответ характеризуется на ранних стадиях отсутствием иммунологической памяти, адаптивные иммунные реакции смещены в сторону толерантности, способствующей развитию регуляторных Т-клеток и иммунных реакций по типу Th2. При этом иммунитет типа Th1, направленный на защиту организма от внутриклеточных патогенов, таких как вирусы, микобактерии, некоторые грибки, паразиты, ограничен и зависит от тяжести заболевания. Пассивный иммунитет, полученный от матери, ослабевает после 4–6 мес. Эти специфические нюансы иммунного ответа могут объяснить восприимчивость младенцев и детей раннего и дошкольного возраста к более частой заболеваемости респираторными инфекциями (РИ) [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек ежегодно заболевают гриппом, у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 600 000 инфицированных умирают. Максимальная летальность от РИ отмечается среди детей раннего возраста и пожилых, что выводит грипп и ОРВИ на лидирующие позиции по медико-социальной значимости среди всех заболеваний. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на территории РФ ежегодно регистрируется от 27,7 до 33,8 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей и гриппа [3].

Известен широкий спектр респираторных вирусов человека, которые могут вызывать острые РИ (ОРИ), такие как вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальный вирус (РСВ), коронавирус, вирус парагриппа, метапневмовирус, риновирус (РВ), аденовирус, бокавирус и др. Тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2)

вызвал заболевание COVID-19, которое привело к пандемии в 2019 г. и существенно повлияло на циркуляцию ОРВИ [4].

Ученые из Южной Германии на основе проспективного анализа 1 353 госпитализированных детей с ОРВИ в течение 4 последовательных зимних сезонов (2014–2018 гг.) выявили, что РСВ, РВ и грипп были основными вирусными патогенами, обнаруженными в исследуемой когорте. РСВ выделялся как основной патоген при тяжелой ОРВИ, поражая очень маленьких детей, госпитализированных в возрасте <6 мес., в основном с инфекцией нижних дыхательных путей при моноинфекции, и был самой распространенной частью коинфекций, особенно с РВ. При этом из всех госпитализированных детей с ОРВИ большинство были в возрасте <2 лет (75,4%), а самая большая возрастная группа была <6 мес. (39,0%) [5].

Особенностью современного течения инфекционной патологии у детей является частое выявление микстов этиологических факторов, особенно вирус-вирусных коинфекций. Одновременное инфицирование более чем двумя вирусами отмечается более чем у 3% пациентов, а коинфекция вируса гриппа и другого вируса в отделении интенсивной терапии может достигать 34% среди детей младшей возрастной группы [6]. Большой интерес представляют инфекционные агенты – представители семейства *Herpesviridae*, «атипичные» возбудители из семейства *Chlamydiaceae* и *Mycoplasmataceae*, бактериальная флора верхних дыхательных путей, способная к длительной активной персистенции [7, 8]. Наиболее часто выявляют вирусы герпеса 6-го типа, вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус и их ассоциации, а также бета-гемолитический стрептококк группы А и золотистый стафилококк. Особенность герпесвирусов заключается в том, что они способны вызывать значительные нарушения в иммунном статусе макроорганизма, формируя тем самым порочный круг: хроническая активная герпесвирусная инфекция приводит к вторичному иммунодефициту, который, в свою очередь, является причиной частых ОРИ, не только вирусной, но и бактериальной природы. Таким образом, без применения иммуномодулирующей терапии РИ у детей с персистенцией герпесвирусов могут принимать осложненное или хроническое течение [9].

Следует отметить также дефицит эффективных противовирусных препаратов и экспансию антибиотикорезистентных форм бактерий (так называемых супербактерий).

Согласно глобальному отчету ВОЗ, если множественная лекарственная устойчивость продолжит расти такими же темпами, бактериальные инфекции станут основной причиной смерти к 2050 г. [10]. На этом фоне возрастает востребованность иммуностропных препаратов в целях профилактики и повышения эффективности комплексного лечения РИ, в том числе предотвращения бактериальных осложнений ОРВИ [11, 12]. Эти лекарственные препараты призваны нивелировать имеющиеся нарушения иммунного ответа при заболевании, увеличить эффективность противoinфекционной защиты, что особенно актуально для часто и длительно болеющих пациентов. Предполагается, что применение препаратов данной группы будет способствовать более быстрому купированию симптомов РИ, а также снижать риск развития осложнений и, соответственно, уменьшать необходимость в применении антибактериальной терапии [11, 13–15].

### ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Иммунокорректирующие лекарственные средства для профилактики и в комплексном лечении ОРВИ показаны к применению когорте наиболее уязвимых с точки зрения иммунного ответа пациентов, детям первых 6 лет жизни, особенно:

- с частыми острыми и/или рецидивирующими РИ;
- проживающим в экологически неблагоприятных условиях и подвергающимся постоянному воздействию негативных факторов среды;
- с хроническими заболеваниями респираторного тракта (хроническим тонзиллитом, бронхиальной астмой, риносинуситом и др.);
- перенесшим тяжелую инфекцию дыхательных путей;
- из группы риска по развитию рецидивирующих респираторных заболеваний [16].

В настоящее время в России доступен широкий спектр препаратов, которые относят к иммуномодуляторам. Однако значительная часть этих препаратов не обладает достаточной доказательной базой, не имея достоверных клинических исследований и метаанализов, и поэтому не может быть рекомендована к применению при РИ у детей, при этом в клинике отсутствуют унифицированные подходы к назначению иммуностропных средств [17–19].

В клинической практике используются три основные группы иммуномодуляторов: экзогенные, эндогенные и химически чистые (синтетические).

К экзогенной группе относятся препараты микробного или растительного происхождения, нуклеиновые кислоты и др. К эндогенным препаратам относятся цитокины и иммунорегуляторные пептиды. В группу иммуномодуляторов цитокиновой природы входят, например, интерфероны (ИФН), интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующий фактор. К иммунорегуляторным пептидам принадлежат препараты тимического и костномозгового происхождения. Среди химически чистых (синтетических) иммуномодуляторов выделяют низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения [20].

Система ИФН является центральным звеном противовирусной иммунной защиты и реализует врожденную неспецифическую локальную и системную реакции организма в ответ на внедрение и репликацию вируса [19]. Известны три типа ИФН: к 1-му типу относятся ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\beta$ , ИФН- $\omega$ , ИФН- $\epsilon$ , ИФН- $\kappa$ ; ко 2-му – ИФН- $\gamma$ ; к 3-му – ИФН- $\lambda$ , включающий ИЛ-29, ИЛ-28А, ИЛ-28В. ИФН 1-го и 3-го типов – важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты, функция 2-го типа – иммунорегуляторная. Основной эффект ИФН 1-го типа – подавление синтеза вирусных белков, 2-го – блокирование депротенинизации вирусов, активация иммунокомпетентных клеток. Функции ИФН 3-го типа в целом сходны с функциями ИФН 1-го типа, однако для них характерны тканеспецифичность и снижение выработки антител. ИФН повышают активность ферментов: олигоаденилатсинтазы, протеинкиназы, эндонуклеазы, которые блокируют трансляцию вирусных мРНК, что приостанавливает синтез вирусных белков и репродукцию вирусов [20]. Данный механизм универсален и реализуется при многих вирусных инфекциях, чем объясняется широкий спектр клинического применения ИФН. Эти механизмы обуславливают возможность применения ИФН для лечения ОРВИ [3]. В качестве лечебных препаратов используют ИФН естественного происхождения:

- лимфоцитарный и лейкоцитарный ИФН- $\beta$ , синтезируемые стимулированными моноцитами и В-лимфоцитами человека;
- фибробластный ИФН- $\beta$  из культуры фибробластов человека;
- искусственно синтезируемый ИФН- $\beta$ , получаемый по рекомбинантной молекулярной технологии [6].

Несмотря на широкое применение ИФН в педиатрической практике, они не входят в зарубежные клинические рекомендации по лечению острых инфекций дыхательных путей (ОИДП) в связи с низкой эффективностью и возможностью развития нежелательных эффектов. В отечественных клинических рекомендациях рассматривается возможность применения ИФН- $\alpha$ -2b в первые 2 дня болезни интраназально [21]. Однако проведенные в последние годы исследования ставят под сомнение целесообразность подобного способа введения, т. к. это может вызывать местные нежелательные эффекты на слизистой оболочке носовых ходов, сходные с симптомами РИ. Кроме того, интраназальная доставка препарата не препятствует прохождению вируса в трахею [13].

Важнейшей составляющей доказанной эффективности и безопасности любого препарата, в том числе иммуномодулятора, является изученность молекулярных механизмов его действия. Установлено, что клинический эффект иммуномодуляторов зависит от особенностей химического состава и механизмов их воздействия на различные звенья иммунного ответа. Различают два направления иммунного ответа на воздействие инфекционного антигена:

1) одновременная активация иммунокомпетентных клеток от макрофага до В-лимфоцитов, сопровождающаяся каскадом выработки цитокинов и ИЛ, инициирующих развитие как неспецифического, так и специфического иммунитета

(таким действием обладают, например, иммуномодуляторы бактериального и синтетического происхождения);

2) последовательная активация и дифференцировка Т-клеточного звена и моноцитарно-макрофагальной системы с выработкой ИЛ-2 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), которые обладают плейотропным действием на различные компоненты иммунной системы, вызывая в конечном итоге повышение активности В-звена иммунной системы (такой способностью, например, обладают иммуномодуляторы тимического происхождения) [18].

### **БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ВЕКТОР ИММУНОТЕРАПИИ И ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

Одним из перспективных направлений в повышении эффективности иммунотерапии и иммунопрофилактики острых респираторных заболеваний является применение иммуномодуляторов микробного происхождения [13]. Среди них наиболее изученная группа – бактериальные лизаты.

Бактериальные лизаты содержат компоненты микробных клеток, полученные путем разрушения (лизирования) бактерий – потенциальных возбудителей инфекций, утративших свою жизнеспособность. Они теряют вирулентность, т. е. не способны вызвать заболевание, но сохраняют иммуногенность – способность стимулировать иммунитет (врожденный и адаптивный) [13, 15]. Производство бактериальных лизатов начинают с ферментации, что обеспечивает рост штамма. Каждый бактериальный штамм выращивают отдельно и инактивируют высокими температурами. Разрушение (лизис) стенок бактериальной клетки позволяет получить разные типы бактериальных лизатов. Существуют два метода лизиса: механический и химический. Механический осуществляется путем разрушения клеточной стенки механическими способами (например, используя высокое давление, ультразвук, раздавливание замороженной массы и т. п.), химический – с применением химического вещества. В дальнейшем полученные штаммы лиофилизируют (высушивают) и смешивают в заданных пропорциях. В настоящее время отсутствуют убедительные данные, подтверждающие, что тот или иной способ лизиса (химический или механический) обеспечивает преимущество в эффективности, т. к. исследований, сравнивающих биологические эффекты поливалентных бактериальных лизатов, приготовленных из тех же бактериальных культур, но с использованием механических или химических процедур лизиса, не проводилось [13, 15].

### **ОМ-85 КАК НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

В настоящее время ОМ-85 (оригинальный препарат Бронхо-Ваксом®) имеет более обширную доказательную базу эффективности и безопасности по сравнению с другими бактериальными лизатами [15].

Бактериальный лизат ОМ-85 в форме капсул, выпускаемый швейцарской компанией «ОМ Фарма СА»

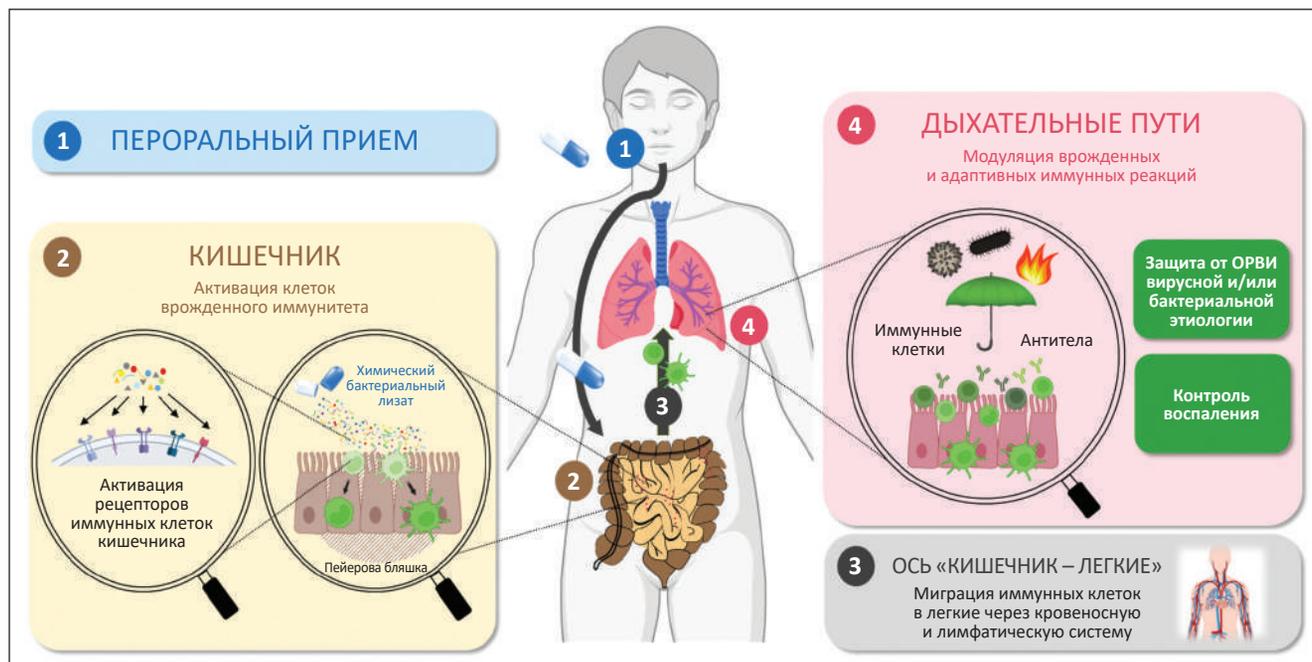
и представленный в РФ препаратом Бронхо-Ваксом® (BV ОМ-85), содержит лиофилизат компонентов 21 штамма 8 различных видов бактерий (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Moraxella catarrhalis*) в количестве 3,5 мг (форма для детей от 6 мес. до 12 лет) или 7 мг (форма для детей от 12 лет и взрослых). Согласно инструкции по медицинскому применению, данный препарат может быть использован в составе комплексной терапии ОИДП и профилактики рецидивирующей инфекции дыхательных путей и обострений хронического бронхита<sup>1</sup> [22].

Влияние бактериального лизата BV ОМ-85 на иммунологические показатели хорошо изучено в многочисленных лабораторных и клинических исследованиях [14, 23]. Бронхо-Ваксом® принимается перорально (для доставки в кишечник), что обеспечивает его системное иммуномодулирующее действие и является безусловным преимуществом перед топическими формами бактериальных лизатов в виде спреев и подъязычных таблеток, действующих главным образом в зоне аппликации препарата [11]. Микробные компоненты препарата Бронхо-Ваксом® действуют как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (ПАМП), обладающие многогранным стимулирующим действием в отношении эффекторов врожденного иммунитета (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов врожденного иммунитета) и усиливающие адаптивный иммунный ответ. ПАМП активируют многочисленные рецепторы на М-клетках в пейеровых бляшках слизистой оболочки кишечника. Далее М-клетки обеспечивают трансцеллюлярную доставку антигенов (АГ) и паттернов дендритным клеткам пейеровых бляшек, которые, в свою очередь, активируются и представляют бактериальные АГ для Т- и В-лимфоцитов либо в самих бляшках, либо в брыжеечных лимфатических узлах. Активированные иммунные клетки в основном через лимфатическую систему распространяются по всему организму, особенно к MALT (мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани) дыхательных путей. Инициация же адаптивного иммунного ответа в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишки, приводит к увеличению продукции секреторных иммуноглобулинов А (sIgA) не только в желудочно-кишечном тракте, но и в верхних и нижних дыхательных путях [11, 24]. Клетки врожденного и адаптивного иммунитета обеспечивают защиту от вторжения респираторных патогенов и контроль воспаления в респираторном тракте (рисунки) [24].

Клеточные и молекулярные механизмы фармакологического действия препарата Бронхо-Ваксом® продемонстрированы во многих исследованиях (табл. 1) [25]. Установлено, что под действием препарата происходит повышение уровня ИФН и ряда других цитокинов в сыворотке крови, что обеспечивает противовирусный эффект. А повышение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G в сыворотке крови и уровня секреторного

<sup>1</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бронхо-Ваксом® детский. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/bronxo-vaksom-detskii-13103>.

- **Рисунок.** Механизм действия препарата Бронхо-Ваксом®: иммуномодуляция по оси «кишечник – легкие»
- **Figure.** Mechanism of action of the drug Broncho-Vaxom®: immunomodulation along the “gut – lung” axis



- **Таблица 1.** Характеристики и предполагаемые механизмы действия препарата Бронхо-Ваксом® [25]
- **Table 1.** Characteristics and proposed mechanisms of action of the drug Broncho-Vaxom® [25]

Антигенпрезентирующие клетки	Врожденный иммунитет	Адаптивный иммунитет
<ul style="list-style-type: none"> <li>• созревание мезентериальных ДК</li> <li>• увеличение продукции цитокинов</li> <li>• стимуляция противинфекционной защиты респираторного тракта</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• высвобождение антимикробных пептидов (<math>\beta</math>-дефензина и рецептора C1q-компонента комплемента)</li> <li>• снижение экспрессии ICAM</li> <li>• цитокиновая активация NK-клеток, моноцитов, фагоцитоза, нейтрофилов</li> <li>• активация макрофагов (ИЛ-1<math>\beta</math>, ИЛ-6, ФНО-<math>\alpha</math>) / высвобождение антивирусных цитокинов (ИФН-<math>\beta</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ДК-индуцированная активация Т-лимфоцитов</li> <li>• увеличение уровней CD8<sup>+</sup>, ИЛ-6, ИЛ-10 (про-В-клеточных цитокинов), сывороточных и секреторных IgA/IgG</li> <li>• созревание В-клеток из спленоцитов</li> <li>• увеличение уровней ИФН-<math>\gamma</math> и IgG2/анти-ИЛ-4</li> <li>• высвобождение антивирусных цитокинов (ИФН-<math>\alpha</math>/ИФН-<math>\gamma</math>)</li> </ul>

Примечание. ДК – дендритные клетки.

иммуноглобулина А на слизистых оболочках респираторного тракта обеспечивает антибактериальный эффект.

Ряд клинических исследований был проведен с применением бактериального лизата ОМ-85 в составе комплексной терапии в острый период ОИДП. Большинство исследований проведено у пациентов детского возраста. Проанализировано 9 контролируемых исследований, в которых участвовали около 800 детей. Пациенты в основной группе получали в составе комплексной терапии бактериальный лизат ОМ-85, пациенты контрольной группы – стандартное лечение без иммуностимулятора. Исследования имели различия по дизайну, возрасту пациентов и заболеваниям, но полученные результаты во многом совпадают. Так, во всех исследованиях отмечалось более быстрое купирование симптомов ОИДП в основной группе [26–35]. В нескольких исследованиях также было показано, что в группе с применением иммуномодулятора реже развивались бактериальные осложнения, что приводило к снижению назначения антибактериальной терапии [27, 28, 31, 32]. В 6 из 9 рассматриваемых исследований оценивался не только лечебный, но и эффект

бактериального лизата ОМ-85 на частоту повторных эпизодов РИ. После острого периода пациенты основной группы получили дополнительно еще два профилактических курса препарата [27–31, 33], что достоверно снизило количество повторных эпизодов РИ в случае применения иммуностимулятора в этой группе по сравнению с группой сравнения.

Также в некоторых из этих исследований анализировалось влияние бактериального лизата ОМ-85 на показатели иммунного ответа. В одних исследованиях показано положительное влияние препарата на уровень ИФН [31, 32]. У пациентов в основной группе отмечалось достоверное повышение уровня иммуноглобулинов (прежде всего IgA и IgG) по сравнению с пациентами контрольной группы [27–30, 32, 33].

Большинство исследований бактериального лизата ОМ-85 посвящено его применению курсами в течение нескольких месяцев для снижения числа РИ. Высокая профилактическая эффективность этого препарата у детей установлена более чем в 50 клинических исследованиях, результаты которых были обобщены в систематических

обзорах и метаанализах [23, 25, 26, 36–38]. Так, в 2018 г. опубликован систематический обзор с метаанализом, в котором показано, что профилактическое применение бактериального лизата ОМ-85 у детей с рецидивирующими ОИДП значительно снижает частоту РИ, достоверно уменьшает продолжительность заболеваний в целом и их отдельных симптомов (лихорадка, кашель, хрипы в легких), существенно сокращает потребность в применении антибактериальных препаратов [23].

Кроме того, заслуживает внимания крупное клиническое исследование, включавшее 587 детей до 12 лет с рецидивирующими ОИДП, в ходе которого сравнивалась частота и длительность РИ до и после приема бактериального лизата ОМ-85. Применение препарата начиналось при очередном эпизоде РИ и продолжалось 10 дней (затем проводились еще два профилактических курса по стандартной схеме). На фоне лечения бактериальным лизатом ОМ-85 (в составе комплексной терапии) достоверно уменьшилось среднее время до улучшения состояния (с 6,77 до 3,76 дня) и выздоровления (с 11,86 до 7,36 дня). Катамнестическое наблюдение показало снижение числа рецидивов ОИДП более чем в 7 раз, а частоты применения антибактериальной терапии – в 10 раз [39]. Таким образом, имеющиеся научные данные демонстрируют высокую эффективность применения бактериального лизата ОМ-85 с лечебной целью у детей с ОИДП. Включение препарата в состав комплексной терапии существенно повышает эффективность лечебных мероприятий, что позволяет рекомендовать его не только для профилактики, но и для лечения РИ в педиатрической практике.

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом одноцентровом исследовании фазы IV, проведенном в Италии, оценивалась эффективность BV ОМ-85 (Бронхо-Ваксом®) в снижении количества новых эпизодов РИ у 288 детей в возрасте от 1 до 6 лет с анамнезом рецидивирующих РИ при стандартном 3-месячном режиме и в течение 6 мес. с 6-месячного периода наблюдения. Количество детей, у которых был хотя бы один эпизод РИ, было значительно ниже среди пациентов, получавших Бронхо-Ваксом® в течение 3 мес., чем среди тех, кому давали плацебо (33% против 65,1%,  $p < 0,0001$ ). Различия были статистически значимыми для верхних дыхательных путей (т. е. простуда/вирусный фарингит и острый средний отит;  $p < 0,0001$  и  $p = 0,006$  соответственно). Количество дней отсутствия детей в детском саду и пропущенных родителями рабочих дней было значительно ниже в группе, где дети лечились препаратом Бронхо-Ваксом® в течение 3 мес., чем в группе плацебо ( $p = 0,007$  и  $p = 0,004$  соответственно). Однако не было выявлено никакой разницы между детьми, получавшими Бронхо-Ваксом® в течение 3 мес., и теми, кто получал препарат в течение 6 мес., что свидетельствует о том, что защита, вызванная более коротким профилактическим курсом, сохраняется в течение нескольких месяцев после окончания лечения. Распространенность атопии, а также история рецидивирующих свистящих хрипов и возраст ребенка не влияли на результаты. Бронхо-Ваксом® хорошо переносился и показал высокую безопасность [40].

Бронхо-Ваксом® признан наиболее изученным иммуномодулятором для лечения рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей [41].

Частота свистящих хрипов и астмы увеличивается как у детей, так и у взрослых. Лечение этих состояний направлено на профилактику обострений и сохранение функции легких. Респираторные вирусы участвуют в ~40–60% обострений. G.M. De Boer et al. оценили влияние терапии бактериальными лизатами на эпизоды свистящего дыхания у дошкольников и частоту обострений астмы. Ими был проведен систематический обзор литературы и метаанализ с использованием Cochrane Review Manager. Из 2 016 найденных статей было отобрано 22 исследования, из которых 5 предоставили достаточно данных для метаанализа. В этих исследованиях использование бактериальных лизатов показало снижение как эпизодов свистящего дыхания (средняя разница  $-2,35$  ( $-3,03$  –  $-1,67$ ),  $p < 0,001$ ), так и обострений астмы у детей (средняя разница  $-0,90$  ( $-1,23$  –  $-0,57$ ),  $p < 0,001$ ). Кроме того, сократилось использование антибиотиков, а также уменьшилась продолжительность эпизодов свистящего дыхания. Иммуномодулирующий эффект ОМ-85 зависит от повышенной активации Т-хелперных (Th)1-клеток и подавления Th2-клеток. Авторами было сделано заключение, что эти благоприятные эффекты бактериальных лизатов указывают на то, что они перспективны в качестве дополнительной терапии при свистящем дыхании, индуцированном вирусными инфекциями, у дошкольников и при астме у детей [42].

Проспективное рандомизированное простое исследование, проведенное на 68 детях в возрасте 36–59 мес., получавших BV ОМ-85 в течение 3 мес. с 10-дневными циклами и вакцинированных от гриппа через 15 дней после первого цикла, продемонстрировало более выраженное снижение инфекций верхних и нижних дыхательных путей. Более того, было зафиксировано снижение использования антибиотиков и количества пропущенных школьных дней, при этом BV ОМ-85 не влиял на иммунный ответ против вакцины от гриппа и не увеличивал количество побочных эффектов. Эти результаты подтверждают эффективность и безопасность такого подхода для снижения РИ в детской популяции [43]. Безопасность комбинированного использования BV ОМ-85 и вакцины от гриппа была также подтверждена двумя последующими исследованиями в долгосрочной перспективе (2 года): в этих исследованиях комбинированное введение BV ОМ-85 и вакцины от гриппа хорошо переносилось и не было связано с каким-либо увеличением местных или системных побочных эффектов или возникновением тяжелых побочных эффектов. Эти данные подтверждают целесообразность современного применения BV ОМ-85 и противогриппозной вакцины для оптимизации эффективности профилактических стратегий рецидивирующих РИ среди детского населения [43, 44]. Эффективность и безопасность BV ОМ-85 у пациентов с рецидивирующими респираторными заболеваниями, продемонстрированные в клинических испытаниях, были подтверждены в клинической практике

недавним ретроспективным исследованием, проведенным на 200 детях в возрасте 3–6 лет с рецидивирующими респираторными заболеваниями, показавшим, что назначение BV OM-85 перед зимой значительно снизило риск новых рецидивирующих респираторных заболеваний, ограничив количество эпизодов хрипов и циклов антибиотикотерапии по сравнению с контрольной группой. Защитная эффективность BV OM-85 сохранялась и после второго курса, проведенного в следующем году, что продемонстрировало его благоприятный эффект, в частности у детей младшего возраста, иммунная система которых еще незрелая, и хорошо переносилась, не вызывая серьезных побочных эффектов [44].

Систематический обзор, включающий только рандомизированные и плацебо-контролируемые исследования ( $n = 8$ ), показал более низкую частоту рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей у пациентов, получавших OM-85, по сравнению с плацебо (32% против 52%, снижение на 35,5%;  $p < 0,001$ ). Защитный эффект был более выражен у пациентов с более высоким риском обострений [35].

Экспериментальные исследования показали, что OM-85 *in vitro* снижает связывание SARS-CoV-2 с клетками бронхиального эпителия, подавляет экспрессию рецептора ACE2, ключевого фактора проникновения SARS-CoV-2 в бронхиальные клетки. OM-85 может снижать связывание S-белка SARS-CoV-2 с эпителиальными клетками путем модификации белков мембраны клетки-хозяина и специфических гликозаминогликанов. Таким образом, OM-85 можно рассматривать как дополнение к терапии COVID-19. Полученные данные подтверждают известные противовирусные эффекты OM-85 на респираторные вирусы (включая SARS-CoV-2) [45].

Важно также, что прием OM-85 приводит к снижению потребности в антибактериальной терапии на фоне ОРВИ [23].

Согласно мнению экспертов Общероссийской общественной организации «Педиатрическое респираторное общество», основанному на результатах доказательных клинических исследований, бактериальный лизат

OM-85 может быть использован у детей в следующих ситуациях (табл. 2) [15]:

- в начальном периоде ОИДП (в составе комплексной терапии) – с целью скорейшего выздоровления и уменьшения проявлений заболевания, а также предотвращения развития бактериальных осложнений и, соответственно, снижения необходимости в антибактериальной терапии;
- в лечении осложнений ОРВИ: острого среднего отита, бактериального синусита, вирусной и бактериальной пневмонии, бронхита, в составе комплексной терапии, в том числе совместно с антибактериальными препаратами – с целью сдерживания дальнейшего прогрессирования заболевания, повышения эффективности антибактериальной терапии и снижения риска селекции антибиотикорезистентных штаммов бактерий;
- в период реконвалесценции (в рамках реабилитации) – с целью более быстрого восстановления организма, предотвращения рецидивирующего течения ОИДП и хронизации заболевания;
- при рекуррентных ОИДП – с целью профилактики повторных РИ и прогрессирования хронических заболеваний системы дыхания.

В комплексном лечении ОРВИ OM-85 может применяться совместно с другими лекарственными средствами, в том числе противовирусными и антибактериальными, и на любой стадии заболевания [22]. Капсулу с препаратом необходимо принять утром натощак за 30 мин до еды, запивая любой жидкостью. Для детей первых лет жизни капсулу можно открывать, смешивая содержимое с водой. Однократный прием значительно повышает приверженность к терапии.

Препарат BV OM-85 имеет благоприятный профиль безопасности, что подкрепляет возможность его длительного применения. За последние 40 лет бактериальный лизат OM-85 получили более 61 млн детей. Согласно наблюдениям, препарат хорошо переносится детьми. Метаанализ 14 исследований ( $n = 1\ 859$ ) и Кокрановский обзор 9 исследований ( $n = 852$ ) показали отсутствие значимой связи между применением препарата OM-85 у детей

● **Таблица 2.** Клинические ситуации, когда прием OM-85 целесообразен

● **Table 2.** Clinical situations when taking OM-85 is advisable

Клиническая ситуация		Цель назначения
Острая респираторная инфекция (комплексное лечение)	В начале заболевания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ускорение процессов выздоровления;</li> <li>• предотвращение развития бактериальных осложнений;</li> <li>• уменьшение клинических проявлений воспалительного процесса;</li> <li>• снижение потребности в антибиотикотерапии</li> </ul>
	При прогрессировании заболевания (вместе с антибиотиками)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ускорение процессов выздоровления;</li> <li>• повышение эффективности антибактериальной терапии;</li> <li>• снижение риска сохранения в организме антибиотикорезистентных штаммов бактерий;</li> <li>• уменьшение клинических проявлений заболевания;</li> <li>• ограничение дальнейшей генерализации инфекции, профилактика хронического заболевания</li> </ul>
Реабилитация		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ускорение репаративных процессов;</li> <li>• профилактика рецидивов и хронизации заболевания</li> </ul>
Профилактика		<ul style="list-style-type: none"> <li>• стойкая защита слизистой оболочки дыхательных путей от патогенов;</li> <li>• предотвращение повторных острых респираторных инфекций и снижение их тяжести;</li> <li>• предотвращение обострений и прогрессирования хронических респираторных заболеваний</li> </ul>

с повторными инфекциями дыхательных путей и повышенной частотой нежелательных реакций в сравнении с плацебо. Нежелательные явления у детей с повторными инфекциями дыхательных путей были зарегистрированы в 33 из 53 исследований, включенных в метаанализ, они не сказались на результатах лечения. В 85% случаев отмечались несерьезные нежелательные явления. Зарегистрировано 538 случаев гиперчувствительности у детей и взрослых. Из них 57% были ограничены кожей [43, 44, 46]. Бактериальные лизаты – единственные средства из группы иммуномодулирующих препаратов, которые включены в клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)»: детям старше 6 мес. с рецидивирующими инфекциями ЛОР-органов и дыхательных путей рекомендуется применение бактериальных лизатов (уровень убедительности рекомендаций А; уровень достоверности доказательств – 1), а также в следующие клинические рекомендации: «Острый синусит у взрослых и детей», «Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных миндалин», «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)» [21, 45, 47, 48].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ОМ-85 (оригинальный препарат Бронхо-Ваксом®) является наиболее изученным иммуномодулирующим лекарственным препаратом, занимающим благодаря доказанной эффективности и безопасности лидирующие позиции в лечении РИ, а также в предотвращении повторных эпизодов ОРВИ у детей. Включение в комплексную терапию острых респираторных заболеваний у детей бактериальных лизатов системного действия (с доставкой в кишечник) способствует сокращению длительности и уменьшению тяжести клинических проявлений ОРВИ, снижению частоты бактериальных осложнений и потребности в назначении антибактериальной терапии. Два профилактических курса ВВ ОМ-85 в год позволяют достоверно снизить количество повторных эпизодов острых инфекций дыхательных путей, длительность и тяжесть эпизодов ОРВИ и обострений хронических заболеваний респираторного тракта у детей.



Поступила / Received 08.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.05.2025

Принята в печать / Accepted 15.06.2025

## Список литературы / References

- Globenko AA, Kuzin GV, Rydlovskaya AV, Isaeva EI, Vetrova EN, Pritchina TN et al. Curtailing virus-induced inflammation in respiratory infections: emerging strategies for therapeutic interventions. *Front Pharmacol*. 2023;14:1087850. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1087850>.
- Heinonen S, Rodriguez-Fernandez R, Diaz A, Oliva Rodriguez-Pastor S, Ramilo O, Mejias A. Infant Immune Response to Respiratory Viral Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019;39(3):361–376. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2019.03.005>.
- Руженцова ТА, Мешкова НА, Хавкина ДА. Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами Е и С на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты мета-анализа. *Инфекционные болезни*. 2020;18(2):68–78. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-68-78>.
- Ruzhentsova TA, Meshkova NA, Khavkina DA. Effects of combination therapy with interferon alpha-2b and vitamins E and C on the course of acute respiratory infections and influenza in children: results of meta-analysis. *Infectious Diseases*. 2020;18(2):68–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-68-78>.
- Kurskaya OG, Prokopyeva EA, Sobolev IA, Solomatina MV, Saroyan TA, Dubovitskiy NA et al. Changes in the Etiology of Acute Respiratory Infections among Children in Novosibirsk, Russia, between 2019 and 2022: The Impact of the SARS-CoV-2 Virus. *Viruses*. 2023;15(4):934. <https://doi.org/10.3390/v15040934>.
- Tabatabai J, Ithling CM, Manuel B, Rehbein RM, Schnee SV, Hoos J et al. Viral Etiology and Clinical Characteristics of Acute Respiratory Tract Infections in Hospitalized Children in Southern Germany (2014–2018). *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(3):ofad110. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad110>.
- Заплатников АЛ, Геппе НА, Блохин БМ, Кондюрина ЕГ. Острые респираторные вирусные инфекции: фокус на тяжесть течения. Блиц-обзор. *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(3):270–275. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-3-11>.
- Zaplatnikov AL, Geppe NA, Blokhin BM, Kondyurina EG. Acute respiratory viral infections: focus severity. A brief overview. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(3):270–275. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-3-11>.
- Karlıdağ T, Bulut Y, Keleş E, Alpay HC, Seyrek A, Orhan İ et al. Presence of herpes viruses in adenoid tissues of children with adenoid hypertrophy and chronic adenoiditis. *Kulak Burun Bogaz İhtis Derg*. 2012;22(1):32–37. <https://doi.org/10.5606/kbbihtisas.2012.006>.
- Кушелевская ОВ, Сенцова ТЕ, Волков ИК. Роль *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* в развитии инфекционного процесса у детей с хроническими и рецидивирующими заболеваниями лёгких. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):146–153. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1069>.
- Kushellevskaya OV, Sentsova TE, Volkov IK. The role of *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* in the development of infection in children with recurrent and chronic lung diseases. *Current Pediatrics*. 2007;6(2):146–153. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1069>.
- Савенкова МС, Афанасьева АА, Минасян ВС, Тюркина СИ. Лечение часто болеющих детей со смешанной инфекцией. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10(4):83–88. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/647>.
- Savenkova MS, Afans'eva AA, Minasyan VS, Tyurkina SI. Treatment of frequently sick children with mixed infection. *Current Pediatrics*. 2011;10(4):83–88. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/647>.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- Калюжин ОВ. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;3(3):77–82. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933>.
- Kalyuzhin OV. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. *Lechaschi Vrach*. 2018;3(3):77–82. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/03/15436933>.
- Калюжин ОВ, Горелов АВ, Малавлин АГ, Зайцев АА, Эсауленко ЕВ, Новак КЕ, Быков АС. Эффективность и безопасность бактериального лизата ОМ-85 в лечении неосложненных острых респираторных инфекций: двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное исследование. *Терапевтический архив*. 2023;95(10):850–858. <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202464>.
- Kalyuzhin OV, Gorelov AV, Malyavin AG, Zaytsev AA, Esaulenko EV, Novak KE, Bykov AS. Efficacy and safety of bacterial lysate OM-85 in the treatment of uncomplicated acute respiratory infections: a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2023;95(10):850–858. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2023.10.202464>.
- Ревякина ВА, Астафьева НГ, Геппе НА, Калюжин ОВ. Обновленный согласительный документ ПРИМА в помощь практическому врачу. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):109–112. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200992>.
- Reviakina VA, Astafeva NG, Geppe NA, Kalyuzhin OV. Updated PRIMA consensus document to assist the practicing physician. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):109–112. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200992>.
- Каннер ЕВ, Горелов АВ, Печкуров ДВ, Максимов МЛ, Ермолаева АС. Почему острые респираторные инфекции у детей остаются актуальной проблемой? Особенности течения, возможности профилактики и лече-

- ния. *Медицинский совет*. 2019;(17):198–206. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-198-206>.
- Kanner EV, Gorelov AV, Pechkurov DV, Maksimov ML, Ermolayeva AS. S Why do acute respiratory infections in children remain a topical problem? Peculiarities of the current, possibilities of prevention and treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):198–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-198-206>.
15. Согласованное мнение экспертов IX Образовательного международного консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам применения бактериальных лизатов в педиатрической практике. *Доктор.Ру*. 2020;19(3):61–63. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/alryaw>. Agreed expert opinion of the IX International Educational Consensus on Respiratory Medicine in Pediatrics on the use of bacterial lysates in pediatric practice. *Doktor.Ru*. 2020;19(3):61–63. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/alryaw>.
16. Косенко ИМ. Бактериальный лизат OM-85 в профилактике и лечении острых респираторных инфекций у часто и длительно болеющих детей (обзор литературы). *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(3):27–37. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.64.58.004>. Kosenko IM. Bacterial lysate OM-85 in the prevention and treatment of acute respiratory infections in frequently and long-term ill children (literature review). *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(3):27–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.64.58.004>.
17. Лусс ЛВ. Вторичные иммунодефицитные состояния у детей. Взгляд клинициста к назначению иммуномодулирующей терапии. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018;(4):4–18. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mwduvq>. Luss LV. Secondary immunodeficiency in children. The clinician's view on immunomodulators prescription. *Allergy and Immunology in Pediatrics*. 2018;(4):4–18. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/mwduvq>.
18. Булгакова ВА. К вопросу применения иммуномодуляторов в лечении и профилактике респираторных вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2016;(17):62–67. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-56-61>. Bulgakova VA. On issue of immune modulators application in therapy and prevention of respiratory viral infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(17):62–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-56-61>.
19. Караулов АВ, Калужин ОВ. Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100–108. Режим доступа: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>. Karaulov AV, Kaluzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2013;85(11):100–108. (In Russ.) Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31403>.
20. Калужин ОВ. *Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия*. М.: МИА; 2014. 144 с.
21. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации*. М.; 2022. 44 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2).
22. Suárez N, Ferrara F, Rial A, Dee V, Chabalgoity JA. Bacterial Lysates as Immunotherapies for Respiratory Infections: Methods of Preparation. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020;8:545. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00545>.
23. Yin J, Xu B, Zeng X, Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2018;54:198–209. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.10.032>.
24. Feleszko W, Rossi GA, Krenke R, Canonica GW, Van Gerven L, Kaluzhin O. Immunoactive preparations and regulatory responses in the respiratory tract: potential for clinical application in chronic inflammatory airway diseases. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(6):603–619. <https://doi.org/10.1080/17476348.2020.1744436>.
25. Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen KL, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000435>.
26. De la Torre González C, Pacheco Ríos A, Escalante Domínguez AJ, del Río Navarro BE. Comparative meta-analysis of immunoestimulant agents used in pediatric patients in Mexico. *Rev Alerg Mex*. 2005;52(1):25–38. (In Spanish) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15957470/>.
27. Zagar S, Löfler-Badzek D. Broncho-Vaxom® in children with rhinosinuitis: a double-blind clinical trial. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1988;50(6):397–404. <https://doi.org/10.1159/000276020>.
28. Zhu LL, Wang YH, Feng JH, Zhou Q. Oral Bacterial Lysate OM-85: Advances in Pharmacology and Therapeutics. *Drug Des Devel Ther*. 2024;18:4387–4399. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S484897>.
29. Jurkiewicz D, Zielnik-Jurkiewicz B. Bacterial lysates in the prevention of respiratory tract infections. *Otolaryngol Pol*. 2018;72(5):1–8. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.7216>.
30. Liao JY, Zhang T. Influence of OM-85 BV on hBD-1 and immunoglobulin in children with asthma and recurrent respiratory tract infection. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2014;16(5):508–512. (In Chinese) Available at: <http://www.zgddk.com/EN/abstract/abstract13367.shtml>.
31. Абатуров АЕ, Токарева НМ. Эффективность лечения респираторных вирусных заболеваний у детей с применением бактериальных лизатов. *Здоровье ребенка*. 2015;(1):21–24. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tvvsuf>. Abaturov OYe, Tokareva NM. Efficacy of the treatment for respiratory diseases in children using bacterial lysates. *Child's Health*. 2015;(1):21–24. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/tvvsuf>.
32. Liu YW, Dong SH, Zhan GY, Tan HZ, Peng YQ, Wei F. Analysis of the effect of bacterial lysate and the immunologic mechanism in treating infant bronchiolitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21(14):3332–3336. Available at: <https://www.europeanreview.org/article/13160>.
33. Дронов ИА, Коваленко ЕА. Применение бактериального лизата OM-85 в терапии острых инфекций дыхательных путей у детей (обзор литературы). *Лечащий врач*. 2020;(10):20–23. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437715>. Dronov IA, Kovalenko EA. The use of bacterial lysate OM-85 in the treatment of acute respiratory tract infections in children (literature review). *Lechaschi Vrach*. 2020;(10):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2020/10/15437715>.
34. Блохин БМ, Шешин ВЮ. Опыт применения лизатов бактерий OM-85 в лечении острых респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2017;(2):48–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/zshjcn>. Blokhin BM, Sheshin VYu. OM-85 bacterial lysates for the treatment of acute respiratory infections in children. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2017;(2):48–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/zshjcn>.
35. Сорокман ТВ, Молдован ПМ, Попелюк НА, Колесник ДИ, Сокольник ИС. Клиническая и иммунологическая эффективность применения бактериального лизата OM-85 у детей с инфекцией дыхательных путей. *Актуальная инфектология*. 2020;8(2):18–24. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.2.2020.199731>. Sorokman TV, Moldovan PM, Popelyuk NO, Kolesnik DI, Sokolnyk IS. Clinical and immunological efficacy of bacterial lysate OM-85 in children with respiratory tract infection. *Actual Infectology*. 2020;8(2):18–24. (In Ukrainian) <https://doi.org/10.22141/2312-413x.8.2.2020.199731>.
36. Del-Río-Navarro BE, Espinosa Rosales F, Flenady V, Sienra-Monge JJ. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004974. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004974.pub2>.
37. Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. 2010;6(1):5–12. <https://doi.org/10.1007/s12519-010-0001-x>.
38. Steurer-Stey C, Lagler L, Straub DA, Steurer J, Bachmann LM. Oral purified bacterial extracts in acute respiratory tract infections in childhood: a systematic quantitative review. *Eur J Pediatr*. 2007;166(4):365–376. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0248-3>.
39. Berber AC, Del-Río-Navarro BE. Use of Broncho-Vaxom® in private practice: phase IV trial in 587 children. *Clin Ther*. 1996;18(6):1068–1079. [https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(96\)80062-2](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(96)80062-2).
40. Esposito S, Bianchini S, Polinori I, Principi N. Impact of OM-85 Given during Two Consecutive Years to Children with a History of Recurrent Respiratory Tract Infections: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(6):1065. <https://doi.org/10.3390/ijerph16061065>.
41. Esposito S, Cassano M, Cutrera R, Menzella F, Varricchio A, Uberti M. Expert consensus on the role of OM-85 in the management of recurrent respiratory infections: A Delphi study. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(6):2106720. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2106720>.
42. De Boer GM, Żólkiewicz J, Strzelec KP, Ryszczewski M, Hendriks RW, Braunstahl GJ et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):190175. <https://doi.org/10.1183/16000617.0175-2019>.
43. Esposito S, Marchisio P, Prada E, Daleno C, Porretti L, Carsetti R et al. Impact of a mixed bacterial lysate (OM-85 BV) on the immunogenicity, safety and tolerability of inactivated influenza vaccine in children with recurrent respiratory tract infection. *Vaccine*. 2014;32(22):2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.055>.
44. Esposito S, Bianchini S, Bosis S, Tagliabue C, Coro I, Argentiero A, Principi N. A randomized, placebo-controlled, double-blinded, single-centre, phase IV trial to assess the efficacy and safety of OM-85 in children suffering from recurrent respiratory tract infections. *J Transl Med*. 2019;17(1):284. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2040-y>.
45. Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Абдулкеримов ХТ, Рязанцев СВ, Карпова ЕП и др. *Острый синусит у взрослых и детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 49 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/313\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/313_3).
46. Свистушкин ВМ, Никифорова ГН, Золотова АВ, Степанова ВА. Применение топических бактериальных лизатов в современной клинической практике. *Медицинский совет*. 2021;(6):49–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>.

Svistushkin VM, Nikiforova GN, Zolotova AV, Stepanova VA. Using of topical bacterial lysates in modern clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(6):49–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-6-49-56>.

47. Карпова ЕП, Юнусов АС, Тулупов ДА, Карнеева ОВ, Зябкин ИВ, Полунин ММ и др. *Гипертрофия аденоидов. Гипертрофия небных минда-*

*лин: клинические рекомендации*. М.; 2024. 44 с. Режим доступа: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/662_2).

48. 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/view-cr/306\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_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:**

**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); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; старший научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24А, стр. 1; [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@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); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1; [lenavs@inbox.ru](mailto:lenavs@inbox.ru)

#### **Information about the authors:**

**Svetlana I. Shatalina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; Senior Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 24A, Bldg. 1, Komintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; [svetlanashatalina@mail.ru](mailto:svetlanashatalina@mail.ru)

**Elena V. Kasanave**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Childhood Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 19, Bldg. 1, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; [lenavs@inbox.ru](mailto:lenavs@inbox.ru)

# Современные возможности терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта вирусной этиологии

**А.В. Гуров**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

**А.В. Мужичкова**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>, touch83@mail.ru

**М.А. Юшкина**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9823-1047>, melamori-lor@yandex.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2

## Резюме

Вирусные заболевания респираторного тракта являются одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире. Вирусы гриппа, парагриппа, риновирусы, аденовирусы, вирусы герпеса, энтеровирусы, вирусы ЕСНО и Коксаки, проникая воздушно-капельным путем и поражая слизистые оболочки, вызывают катаральное воспаление в местах инвазии, что сопровождается явлениями ринита, фарингита, тонзиллита, ларингита, трахеита. Вирусы детерминируют комплекс иммунологических нарушений, приводящих к дисбалансу клеточных и гуморальных факторов иммунитета, изменению мукоцилиарного клиренса, что способствует хронической персистенции вирусов и присоединению бактериальной инфекции. Авторы рассматривают особенности клинического течения вирусных поражений респираторного тракта, возможные осложнения и подходы к терапии данных состояний. В условиях отсутствия эффективного этиотропного лечения для большинства респираторных вирусных инфекций большое значение приобретает возможность влияния на течение заболевания посредством стимуляции фагоцитоза, Т-лимфоцитов, уменьшения продукции провоспалительных цитокинов и повышения уровня иммуноглобулинов и интерферонов. Авторы обсуждают перспективы использования инозина пранобекса – синтетического производного пурина в качестве иммуностимулирующего и неспецифического противовирусного средства в терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта, вызванных вирусной инфекцией. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в большинстве своем имеет определенный сезонный характер, однако, помимо контакта с заболевшими, имеет значение состояние иммунной системы, что объясняет рецидивирование вирусных инфекций у детей раннего возраста и взрослых, имеющих хроническую соматическую патологию, сопровождающуюся иммуносупрессией. При этом физиологические особенности иммунной системы в раннем возрасте характеризуются прежде всего недостаточностью клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета. Данное обстоятельство приобретает особое значение в условиях недостаточной эффективности терапии респираторных вирусных инфекций имеющимися противовирусными и симптоматическими средствами и позволяет рассмотреть перспективу применения иммуностимулирующих препаратов. Авторы делают вывод об эффективности и безопасности применения инозина пранобекса в терапии широкого спектра респираторных вирусных инфекций.

**Ключевые слова:** респираторный тракт, вирусы, инфекция, инозин пранобекс, иммуномодулятор

**Для цитирования:** Гуров АВ, Мужичкова АВ, Юшкина МА. Современные возможности терапии воспалительных заболеваний респираторного тракта вирусной этиологии *Медицинский совет*. 2025;19(11):72–79. <https://doi.org/10.21518/ms2025-262>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern possibilities of treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract of viral etiology

**Alexander V. Gurov**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9811-8397>, alex9999@inbox.ru

**Anna V. Muzhichkova**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5940-9343>, touch83@mail.ru

**Marina A. Yushkina**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9823-1047>, melamori-lor@yandex.ru

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

## Abstract

Viral diseases of the respiratory tract are one of the most pressing health problems worldwide. Influenza viruses, parainfluenza, rhinoviruses, adenoviruses, herpes viruses, enteroviruses, ESNO and Coxsackie viruses, penetrating by airborne droplets and affecting mucous membranes, cause catarrhal inflammation at the sites of invasion, which is accompanied by rhinitis,

pharyngitis, tonsillitis, laryngitis, tracheitis. Viruses determine a complex of immunological disorders leading to an imbalance of cellular and humoral immunity factors, a change in mucociliary clearance, which contributes to the chronic persistence of viruses and the attachment of bacterial infection. The authors consider the features of the clinical course of viral lesions of the respiratory tract, possible complications and approaches to the treatment of these conditions. In the absence of effective etiotropic treatment for most respiratory viral infections, the possibility of influencing the course of the disease by stimulating phagocytosis, T-lymphocytes, reducing the production of proinflammatory cytokines and increasing the level of immunoglobulins and interferons is of great importance. The authors discuss the prospects of using inosine pranobex, a synthetic purine derivative, as an immune-stimulating and non-specific antiviral agent in the treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract caused by viral infection. The incidence of influenza and acute respiratory viral infections exhibits seasonal patterns, however in addition to sick contacts, the immune system status is also important, which explains the recurrence of viral infections in young children and adults with chronic somatic pathology accompanied by immunosuppression. At the same time, the physiological features of the early life immune system are primarily characterized by the insufficiency of cellular and humoral factors of local immunity. This circumstance takes on particular and important significance in the context of insufficient effectiveness of respiratory viral infections therapy with available antiviral and symptomatic drugs and allows to consider the prospects for using immunostimulating agents. The authors conclude that inosine pranobex is effective and safe in the treatment of a wide range of respiratory viral infections.

**Keywords:** respiratory tract, viruses, infection, inosine pranobex, immunomodulator

**For citation:** Gurov AV, Muzhichkova AV, Yushkina MA. Modern possibilities of treatment of inflammatory diseases of the respiratory tract of viral etiology. *Meditsinskiy sovet.* 2025;19(11):72–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-262>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Воспалительные заболевания респираторного тракта вирусного генеза без преувеличения можно назвать одной из глобальных проблем современной медицины. Ежегодный сезонный рост заболеваемости, стремительные темпы распространения инфекции среди всех возрастных групп, опасность развития осложнений и даже летального исхода являются тяжким бременем для здравоохранения [1, 2, с. 132–133]. Ситуацию также осложняет выраженный полиморфизм вирусных агентов, поражающих структуры верхних дыхательных путей и схожие этапы их репродукции, что сопровождается целым спектром разнонаправленных воспалительных реакций и клинических проявлений, ввиду чего правильная постановка диагноза становится крайне непростой задачей. Отдельно стоит отметить несовершенство и сложность диагностики, а также отсутствие направленного этиотропного лечения для большинства респираторных вирусных инфекции. Все это диктует необходимость детального изучения особенностей патофизиологических процессов, вызванных вирусной инвазией, поиска новых диагностических и терапевтических решений, а также разработки методов специфической и неспецифической профилактики вирусных инфекций [3].

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) можно определить как группу инфекционно-воспалительных заболеваний вирусной этиологии, передающихся воздушно-капельным путем и протекающих с преимущественным поражением верхних, реже – нижних отделов респираторного тракта, что клинически протекает в виде ринита, фарингита, тонзиллита, ларингита, трахеита, бронхита и бронхоолита [4].

Непосредственной причиной ОРВИ является обширная группа разнообразных вирусов, которые принято называть респираторными. К ним традиционно относят риновирусы, вирусы гриппа типов А, В и С, различные штаммы

коронавирусов, вирусы парагриппа, респираторно-синцициальные вирусы, метапневмовирусы, бокавирусы, аденовирусы, энтеровирусы, вирусы герпеса, вирусы ЕСНО и Коксаки и некоторые другие. Каждое семейство вирусов имеет тропность к определенному участку дыхательных путей: эпителий глотки и ее лимфоидные структуры чаще всего поражаются аденовирусами, мерцательный эпителий полости носа и околоносовых пазух является основной мишенью риновирусов, а слизистая оболочка гортани – местом адгезии и колонизации вирусов парагриппа [5–8].

Вирусы по своей природе являются облигатными внутриклеточными паразитами макроорганизма, которые состоят из белкового капсида, содержащего в себе нуклеиновую кислоту – РНК или ДНК [9–11]. Поверхность капсида снабжена антигенами, дающими возможность вирусной частице осуществлять процесс адгезии к клеточной мембране. Высокая изменчивость вирусов связана с быстрым изменением поверхностных структур, что позволяет этим микроорганизмам формировать устойчивость к противовирусным препаратам и факторам иммунной защиты.

Учитывая тропность вирусов к слизистой оболочке респираторного тракта и возможность проникновения вирусных частиц в организм при кашле, чихании и разговоре, в качестве основного пути передачи инфекции чаще всего выступает воздушно-капельный, и несколько реже – контактно-бытовой путь, поскольку предметы быта, посуда или грязные руки также могут стать средствами передачи и распространения инфекции.

Макроорганизм обладает множеством разнообразных защитных механизмов для противостояния вирусам, однако первой механической преградой на пути распространения респираторной инфекции становится целостный эпителий слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Кроме механического барьера, в борьбу с вирусной инфекцией включаются факторы гуморального и клеточного иммунитета: система ранних (I типа) и поздних (II типа)

интерферонов, макрофаги, Т-хелперы, Т-киллеры, а также В-лимфоциты, которые обеспечивают продукцию иммуноглобулинов. Широкий спектр иммунорегуляторных функций обеспечивают циркулирующие в крови интерфероны. Они способны регулировать активность Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов. Развитию инфекционного процесса в слизистой оболочке верхних дыхательных путей способствует ряд факторов, таких как несбалансированное питание, стресс, сопутствующие заболевания, отягощенный аллергоанамнез, а также дисбиотические изменения слизистой оболочки, ведущие к нарушению ее колонизационной резистентности. Все эти факторы дают возможность прикрепления вирусной частицы к слизистой оболочке и нарушения мукоцилиарного клиренса. В современном мире распространенность и увеличение частоты возникновения респираторных инфекций связано с нерациональной терапией и ростом резистентности микроорганизмов к лекарственным средствам, включая противовирусные препараты [11–13].

В своем развитии ОРВИ проходит ряд последовательных фаз. Эти фазы являются условными, они могут нечетко следовать друг за другом, а также могут протекать одновременно. Каждой фазе соответствуют характерные клинические проявления. Первым этапом происходит адгезия вириона к эпителиальным клеткам дыхательных путей. Чаще всего эту роль выполняет один из поверхностных белков капсида, который является гликопротеином. Так, например, для вирусов гриппа А и В – это гемагглютинин и нейраминидаза, у аденовирусов – фибриллы, у коронавируса – S-белок соединения и гликолипиды [14, 15]. Поверхность клеток респираторного тракта покрыта множеством рецепторов, необходимых для транспорта ионов, молекул, макромолекул. Вирусы приспособились использовать их в своих целях, при этом для каждого вируса на поверхности клеток имеется несколько рецепторов, поэтому блокирование известного рецептора не всегда приводит к абортации инфекционного процесса [14, 15].

Клинически процесс инфицирования (альтерации) проявляется симптомами первых признаков воспалительных изменений слизистой оболочки (инъекция сосудов, гиперемия, невыраженная инфильтрация). Следующей фазой вирусной атаки является формирование более выраженных форм воспалительных изменений слизистой оболочки в типичной для возбудителя локализации и проникновение возбудителя в кровяное русло (вирусемия) с развитием токсических и токсико-аллергических реакций. Активная репродукция вируса в клетке хозяина стимулирует поток сигналов, активирующих целый ряд процессов, с помощью которых организм пытается от него освободиться. К ним относятся: гуморальный и клеточный иммунные ответы, а также реакции ответа острой фазы. Клинически выраженные формы воспалительной реакции развиваются, как правило, в течение первых четырех суток после внедрения возбудителя. Они обусловлены фагоцититарным механизмом (первым эшелон защиты), активацией системы комплемента, апоптоза, секрецией провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, локальными сосудистыми реакциями, а также

хемотаксисом нейтрофилов, а затем и моноцитов в очаг внедрения [14, 16–18]. Вирусы совместно с биологически активными веществами, появляющимися в результате развития воспалительной реакции, оказывают либо прямой, либо опосредованный характер цитопатического воздействия, разрушая эпителий дыхательных путей и сосуды микроциркуляторного русла. Развивающееся катаральное воспаление в различных отделах респираторного тракта ведет к увеличению продукции слизи мерцательным эпителием и изменению ее состава, что в итоге приводит к нарушению процессов мукоцилиарного клиренса. Изначально изменение реологических свойств слизи стимулирует мукоцилиарный клиренс, однако при продолжающемся воспалении компенсаторные возможности организма исчерпываются, адекватной элиминации избытка образующегося вязкого секрета не происходит, и данный субстрат становится питательной средой для развития транзитных бактериальных микроорганизмов, активность которых приводит к формированию бактериального суперинфицирования, которое может привести к развитию бактериальных осложнений [19–21].

В некоторых случаях респираторные вирусы стимулируют также развитие аллергических и системных заболеваний. Неблагоприятный сценарий болезни чаще всего связан с отсутствием своевременно начатого адекватного лечения, а также состоянием иммунного статуса пациента.

Особое место в структуре респираторной патологии занимает грипп, что обусловлено высокой контагиозностью и опасностью развития тяжелых осложнений вплоть до летального исхода [22]. Молекулы РНК вируса гриппа имеют сегментарное строение, что определяет их предрасположенность к генетическим рекомбинациям. В итоге все компоненты вируса могут меняться, но особенной изменчивостью характеризуются поверхностные антигены. Наиболее ярко это представлено у вирусов типа А. Таким образом, каждую последующую эпидемию гриппа вызывают новые антигенные подтипы, к которым у населения нет сформированного иммунитета. Изменчивость антигенной структуры вируса гриппа А обусловлена двумя процессами: постепенным медленным и случайным изменением структуры поверхностных белков вируса в результате накопления мутаций (антигенный дрейф) и возможностью полной смены поверхностных антигенов (гемагглютинина и/или нейраминидазы) вследствие объединения генов разных штаммов вируса, приводящего к образованию нового подтипа (антигенный шифт). В клинической картине заболевания преобладают выраженные симптомы интоксикации, к которым на 3–4-й день заболевания присоединяются катаральные явления, чаще всего проявляющиеся в виде ринита и фарингита, реже – ларингита. Вирус гриппа достаточно часто способствует развитию серьезных осложнений, таких как пневмония, миокардит, перикардит, менингоэнцефалит, энцефалит, полирадикулоневриты и другие тяжелые заболевания, что требует самого тщательного подхода к обследованию и лечению пациентов [23–26].

Вирусы парагриппа человека представляют собой однопочечные РНК-вирусы, принадлежащие к семейству парамиксовирусов. У взрослых людей инфекция обычно

протекает в легкой форме с катаральными явлениями со стороны носа, глотки и гортани и субфебрильной лихорадкой, крайне редко поражая нижние дыхательные пути. Однако у детей раннего возраста в клинической картине заболевания преобладают явления ларинготрахеита, и нередко развивается ложный круп, сопровождающийся резким затруднением дыхания вплоть до асфиксии. Кроме того, вирус парагриппа способствует обострению хронических заболеваний респираторного тракта, таких как бронхиальная астма или ХОБЛ, что также может представлять серьезную опасность [27].

Наиболее частыми проявлениями ОРВИ можно считать острый ринит и фарингит, развитие которых в большинстве случаев ассоциировано с инвазией и размножением риновирусов в слизистой оболочке носа и глотки. В научной литературе описано более 170 серотипов риновирусов, и такое многообразие существенно снижает возможности формирования постинфекционного иммунитета и объясняет высокую распространенность риновирусных инфекций [28]. Особенностью заболеваний респираторного тракта, вызванных риновирусами, является наличие местных катаральных явлений (обильная ринорея, заложенность носа, боль и першение в горле) при незначительно выраженном или полностью отсутствующем синдроме общей интоксикации. Однако в младенческом возрасте данная инфекция может представлять опасность в плане развития бронхопневмонии [29, 30].

Значимую роль в инфекционной патологии респираторного тракта играют многочисленные представители семейства *Herpesviridae*, среди которых особое место занимает вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), поражающий более 90% взрослого населения во всем мире и являющийся основной причиной инфекционного мононуклеоза. ВЭБ имеет поверхностный капсид, содержит в своей структуре двухцепочечный геном ДНК и проявляет тропность к В-лимфоцитам благодаря наличию на их поверхности особых рецепторов. При этом происходит не гибель пораженных клеток, а их пролиферация, что сопровождается гиперплазией лимфатической ткани и потенциально может являться фактором, провоцирующим развитие карциномы носоглотки и лимфомы Беркитта [31–33]. Длительная персистенция в ВДП еще одних представителей семейства герпесвирусов, таких как цитомегаловирус (ЦМВ) и вирус герпеса 6-го типа, потенцирует развитие вторичного иммунодефицита, который выражается в уменьшении количества естественных киллеров и снижении В-клеточного (CD19+) звена, несколько реже сопровождается повышением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) и снижением представителей семейства интерферона [34]. Клинически ЦМВ-инфекция проявляется чаще всего в виде длительного субфебрилитета, астенического синдрома, лимфаденопатии, гепато- и спленомегалии, поражения кожи, интерстициальной пневмонии, васкулита [35]. Инфекция ЦМВ во время беременности может привести к внутриутробной инфекции плода и врожденной ЦМВ-болезни. Врожденная инфекция ЦМВ чаще всего встречается у младенцев, рожденных от матерей, у которых во время беременности развилась первичная инфекция ЦМВ.

В этой ситуации передача инфекции происходит примерно в 40% случаев [36]. Известно, что активная персистенция герпесвирусов приводит к гипертрофии лимфаденоидной ткани, в частности гипертрофии глоточной миндалины у детей, что затрудняет лечение данной патологии [31, 36].

Особое место в частоте поражений респираторного тракта занимают в настоящее время коронавирусные патогены, сложные РНК-содержащие вирусы с самой длинной структурой генома среди респираторных РНК-содержащих вирусов. В процессе репликации их вирусного генома неизбежно возникает возникновение мутаций, с которыми связано появление большого количества новых штаммов, отличающихся друг от друга по своим свойствам и характеру воспалительных изменений в макроорганизме. Новые штаммы SARS-CoV-2 способны вызывать прямой характер цитопатических изменений в эпителиальных клетках, сопровождающихся развитием выраженных воспалительных изменений, а также моделировать иммунные свойства слизистой оболочки, обуславливая снижение активности факторов специфической и неспецифической резистентности, что, в свою очередь, приводит к частому развитию затяжного, рецидивирующего и хронического вариантов течения воспалительной реакции [37].

## МЕСТО ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА В ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Заболеваемость гриппом и ОРВИ в большинстве своем имеет определенный сезонный характер, однако, помимо контакта с заболевшими, имеет значение состояние иммунной системы, что объясняет рецидивирование вирусных инфекций у детей раннего возраста и взрослых, имеющих хроническую соматическую патологию, сопровождающуюся иммуносупрессией. При этом физиологические особенности иммунной системы в раннем возрасте характеризуются прежде всего недостаточностью клеточных и гуморальных факторов местного иммунитета [38, 39]. Данное обстоятельство приобретает особое значение в условиях недостаточной эффективности терапии респираторных вирусных инфекций имеющимися противовирусными и симптоматическими средствами и позволяет рассмотреть перспективу применения иммуностимулирующих препаратов. В качестве такого препарата, обладающего одновременно неспецифической противовирусной активностью и иммуномодулирующим действием, а также цитопротективной активностью и отлично зарекомендовавшего себя в клинической практике, является Гроприносин® (инозин пранобекс).

Инозин пранобекс состоит из двух компонентов: активный (первый) компонент – инозин, синтетическое производное пурина, входящий в состав нуклеиновых кислот, ко-ферментов, энергетических фосфатных соединений, циклических нуклеотидов. Вспомогательный (второй) – пранобекс – компонент, повышающий доступность инозина для лимфоцитов и других клеток (соль 4-ацетамидобензойной кислоты с N,N-диметиламино-2-пропанолом) в молярном отношении 1:3 и облегчающий проникновение инозина через мембраны лимфоцитов.

Противовирусное действие препарата обусловлено подавлением репликации ДНК- и РНК-содержащих вирусов путем связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического состояния, а также нарушением построения нуклеотидной последовательности в процессе сборки вирионов вируса, т. к. инозин является нуклеозидом. Иммуномодулирующее действие связано со стимуляцией функциональной активности Т-лимфоцитов, в частности Т-хелперов, а также макрофагов, натуральных киллеров, повышением продукции интерлейкинов, стимуляции биохимической активности макрофагов и повышением синтеза антител. Указанные эффекты в совокупности приводят к отсутствию возникновения эпизодов ОРВИ, а также снижению тяжести течения в случае развития заболевания. Так, уже в первые сутки приема его иммуностимулирующий эффект проявляется увеличением числа клеток, продуцирующих антитела. При этом необходимо отметить, что инозин пранобекс может применяться без предварительного иммунологического обследования на основании одной лишь клинической картины ОРВИ, поскольку не вызывает гиперстимуляции иммунитета. Эффективность терапии связана с ранним назначением препарата при появлении первичной клинической симптоматики [40–42].

Стоит отметить, что инозин пранобекс обладает широким, универсальным спектром противовирусной активности, включая сезонные респираторные вирусы и грипп, герпесвирусные патогены, вирус кори, вирусы эпидемического паротита, папилломы и др.

Убедительные исследования, доказывающие эффективность препарата в отношении вируса гриппа, проведены в БелНИИЭМ, Национальном центре гриппа. На модели культур клеток было проведено исследование воздействия препарата, которое продемонстрировало нарушение репликации вирусов сезонного и пандемического (H1N1-р) штаммов вируса гриппа. При этом были получены доказательства ингибирования репродукции вирусов гриппа А (в т. ч. и пандемического штамма) и вируса гриппа типа В [43].

В этой связи также представляет несомненный интерес исследование профессора М.С. Савенковой с соавт. В данное исследование был включен 151 ребенок в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом «ОРВИ». При этом основная группа (53 ребенка) получала в качестве этиотропной терапии препарат Гроприносин® – таблетки или сироп, 50 мг/кг массы тела в сутки 5 дней, первая контрольная группа (52 ребенка) – препарат кагоцел – таблетки 12 мг, 6 таблеток на курс детям 3–6 лет; 10 таблеток на курс детям от 6 лет, 4 дня. Вторая контрольная группа (46 детей) получала только симптоматическую терапию. По результатам проведенного вирусологического исследования до лечения у большинства детей преобладали вирусы гриппа и аденовирусы. При анализе полученных итоговых результатов исследования было установлено, что в группе детей, получавших Гроприносин®, было отмечено максимальное количество отрицательных ПЦР-тестов (96%) после проведенного курса терапии. В группе детей, получавших кагоцел, данный показатель составил 77%, а в группе детей, получавших симптоматическую

терапию, – 40% (статистическая достоверность результата по сравнению с кагоцелом,  $p = 0,007$  и с контрольной группой  $p \leq 0,001$ ) [44].

Еще одним исследованием эффективности Гроприносина в отношении респираторных вирусных инфекций явилась фармакоэпидемиологическая программа «АмбулатО-РИЯ-2». В данной программе принимали участие 581 врач и 6 116 детей в возрасте от 3 до 7 лет из 43 регионов России с диагнозом «ОРВИ легкой или средней степени тяжести». Все исследуемые дети были разбиты на 3 группы. Основная группа – 5 144 ребенка (84%) получала препарат инозин пранобекс (сироп Гроприносин®-Рихтер); 1-я группа сравнения – 654 ребенка (11%) получала другие противовирусные препараты; 2-я группа сравнения – 318 детей (5%) получала либо симптоматическое лечение, либо терапия отсутствовала. Среди диагнозов преобладали «острая инфекция дыхательных путей неуточненная» (код МКБ-10 J06.9), «ОРВИ или острый назофарингит» (код МКБ-10 J00). При этом среди симптомов поражения ВДП преобладали острый трахеит, острый тонзиллит, острый бронхит, острый аденоидит, острый ларингит. Пациенты основной группы получали в качестве терапии сироп Гроприносин®-Рихтер внутрь после еды, запивая небольшим количеством воды через равные промежутки времени (8 ч или 6 ч), в суточной дозе 50 мг/кг/сут, разделенный на 3–4 приема, длительность терапии составила 5–14 дней. В 1-й группе сравнения преобладали назначения умифеновира, ингавирина, тимогена и интерферона альфа-2b. По результатам проведенных исследований было отмечено, что Гроприносин® достоверно ускоряет выздоровление пациентов. При этом разница в скорости достижения реконвалесценции составила 0,8 дня в сравнении с пациентами 1-й контрольной группы и 0,9 дня в сравнении с пациентами 2-й контрольной группы. Таким образом, при применении Гроприносина продолжительность заболевания была статистически значимо меньше, что свидетельствует о его эффективности как в целом, так и по сравнению с другими препаратами противовирусного или иммуномодулирующего действия. Помимо этого, было отмечено достоверное, более интенсивное снижение продолжительности лихорадочного периода в группе детей, получавших Гроприносин®. Также по результатам исследования был отмечен более ранний регресс основной клинической симптоматики ОРВИ: насморк, першение и боль в горле, сухой кашель, кашель с мокротой в сравнении с контрольными группами, а также достоверно более выраженное сокращение числа осложнений ОРВИ (в 3 раза меньше в сравнении с первой контрольной группой, в 5 раз меньше в сравнении со 2-й контрольной группой) у пациентов, принимавших Гроприносин®. Высокая частота осложнений в группах сравнения 1 и 2 подчеркивает необходимость правильного выбора препарата Гроприносин® с комплексным широким спектром действия [45].

Высокая активность инозина пранобекса в отношении герпесвирусных инфекций не вызывает сомнений. В частности, в исследовании Э.Н. Симованьян было продемонстрировано достоверное уменьшение основных симптомов заболевания (интоксикация, генерализованная

лимфаденопатия, гипертрофия небных миндалин, гипертрофия глоточной миндалины, аденоидит, фаринготонзиллит, гепатоспленомегалия и др.), ассоциированных с вирусной инфекцией Эпштейна – Барр [46].

Эффективность препарата в отношении вирусов, вызывающих гипертрофию глоточной миндалины, была показана в исследовании, проведенном С.В. Халиуллиной с соавт. В данное исследование было включено 355 часто и длительно болеющих детей в возрасте от 3 до 7 лет с гипертрофией аденоидов 3-й степени и гипертрофией небных миндалин. У всех детей, помимо гипертрофии аденоидов, отмечалось в среднем по 15 эпизодов острой респираторной инфекции в течение года до начала лечения. Детям, включенным в основную группу (102 человека), было проведено хирургическое лечение (аденотомия – 67 детям; аденотонзиллотомия – 35 детям) с параллельным назначением препарата Гроприносин® в виде таблеток или сиропа в дозе 50 мг/кг/сут в 3–4 приема внутрь. Было проведено 2 курса терапии по 8 дней с интервалом в 8 дней. Группу сравнения составили 253 ребенка, которым было проведено только хирургическое лечение. При этом 199 из них была выполнена аденотомия, 54 – аденотонзиллотомия. В ходе исследования было установлено, что герпесвирусами до лечения были инфицированы 81% детей, причем почти в половине случаев это была микст-инфекция. Известно, что

воздействие нескольких герпесвирусов потенцирует их отрицательное воздействие на слизистые оболочки и прилегающие лимфоидные ткани, приводя к развитию более выраженных гипертрофических изменений. Микст-формы инфекции были выявлены у 133 детей. ДНК ЭБВ в смыве из носоглотки была выделена у 103 детей, ЦМВ – у 30, ВГЧ-6 – у 23. В ходе исследования было доказано, что Гроприносин® подавляет репликацию лимфотропных герпесвирусов в носоглотке. Так, ДНК герпесвирусов в смыве из носоглотки через год после комбинированной терапии с Гроприносином обнаруживалась в 2,3 раза реже в сравнении с группой детей, которым было проведено только хирургическое лечение [47].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные убедительно свидетельствуют о высокой клинической и вирусологической эффективности применения препарата Гроприносин® в лечении респираторных вирусных инфекций различной этиологии. Использование данного препарата позволяет добиться не только регресса основной клинической симптоматики, но и позволяет избежать развития осложнений.



Поступила / Received 29.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 23.06.2025

Принята в печать / Accepted 23.06.2025

## Список литературы / References

- Fleming DM, Elliot AJ, Nguyen-van Tam JS. *A Winter's Tale: Coming to Terms With Winter Respiratory Illnesses*. London, England: Health Protection Agency; 2005.
- Weber O. The role of viruses in the etiology and pathogenesis of common cold. In: Eccles RWO (ed). *Common Cold*. Basel, Switzerland: Birkhäuser Verlag; 2009.
- Mousa HA. Prevention and Treatment of Influenza, Influenza-Like Illness, and Common Cold by Herbal, Complementary, and Natural Therapies. *J Evid Based Complementary Altern Med*. 2017;22(1):166–174. <https://doi.org/10.1177/2156587216641831>.
- Ющук НД, Венгеров ЮА (ред.). *Инфекционные болезни*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1004 с.
- Wark PAB, Ramsahai JM, Pathinayake P, Malik B, Bartlett NW. Respiratory Viruses and Asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2018;39(1):45–55. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1617412>.
- Зайцев АА, Синопальников АИ. Грипп: диагностика и лечение. *ПМЖ*. 2008;(22):1494–1501. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Gripp\\_diagnostika\\_i\\_lechenie](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Gripp_diagnostika_i_lechenie).
- Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. Influenza: Diagnosis and Treatment. *RMJ*. 2008;(22):1494–1501. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/bolezni\\_dykhatelnykh\\_putey/Gripp\\_diagnostika\\_i\\_lechenie](https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Gripp_diagnostika_i_lechenie).
- Зайцев АА, Акимкин ВГ, Тутельян АВ, Марьян ГГ. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(11):53–57. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Aktualnyye\\_voprosy\\_epidemiologii\\_farmakoterapii\\_i\\_profilaktiki\\_ostryh\\_respiratornyh\\_virusnyh\\_infekciy/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Aktualnyye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/).
- Zaitsev AA, Akimkin VG, Tutelyan AV, Maryan GG. Topical Issues of Epidemiology, Pharmacotherapy, and Prevention of Acute Respiratory Viral Infections. *RMJ. Medical Review*. 2018;(11):53–57. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Aktualnyye\\_voprosy\\_epidemiologii\\_farmakoterapii\\_i\\_profilaktiki\\_ostryh\\_respiratornyh\\_virusnyh\\_infekciy/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Aktualnyye_voprosy_epidemiologii_farmakoterapii_i_profilaktiki_ostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciy/).
- Greenberg SB. Update on rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(4):433–446. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1283283>.
- Аитов КА. К вопросу о клинике, диагностике и лечении гриппа и ОРВИ. *Медицинский совет*. 2015;(2):33–37. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-33-37>.
- Aitov KA. Clinical Pattern, Diagnosis and Treatment of Flu and ARVI. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(2):33–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-2-33-37>.
- Киселев ОИ, Цыбалова ЛМ, Покровский ВИ (ред.). *Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика*. М.: Медицинское информационное агентство; 2012. 496 с.
- Малый ВП, Андрейчин МА (ред.). *Грипп (сезонный, птичий, пандемический) и другие ОРВИ*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 320 с.
- Бартлетт Дж. *Инфекции дыхательных путей*. М.: Бином; СПб.: Невский диалект; 2000. 192 с.
- Карпунин ГИ, Карпунина ОГ. *Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний*. СПб.: Гиппократ; 2000. 180 с.
- Авдеев СН. Тяжелые формы пандемического гриппа А/Н1N1 2009. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2010;(4):2–10. Режим доступа: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_4\\_2010\\_02.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2010_02.pdf).
- Avdeev SN. Severe Forms of Pandemic Influenza A/H1N1 2009. *Atmosfera. Pulmonologiya i Allergologiya*. 2010;(4):2–10. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap\\_4\\_2010\\_02.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/ap_4_2010_02.pdf).
- Casanova JL, Abel L. The human model: a genetic dissection of immunity to infection in natural conditions. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(1):55–66. <https://doi.org/10.1038/nri1264>.
- Demedts IK, Brusselle GG, Vermaelen KY, Pauwels RA. Identifi cation and characterization of human pulmonary dendritic cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;(32):177–178. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2004-0279OC>.
- Белова Е.Г. Грипп – болезнь всех возрастов. *Лечащий врач*. 2003;(10):73–75. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530863>.
- Belova EG. Flu is a disease of all ages. *Lechaschi Vrach*. 2003;(10):73–75. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2003/10/4530863>.
- Деева ЭГ. *Грипп. На пороге пандемии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 208 с.
- Исаков ВА, Туркин ВВ, Стернин ЮИ, Кнорринг ГЮ. *Системная энзимотерапия в комплексном лечении больных гриппом и ОРЗ*. СПб.; 2008. 80 с.
- Карпищенко СА, Фаталиева АФ. Современная концепция лечения острого риносинусита. *ПМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;9(11):93–96. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya\\_konceptiya\\_lecheniya\\_ostrogo\\_rinosinusita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_konceptiya_lecheniya_ostrogo_rinosinusita/).
- Karpishchenko SA, Fatalieva AF. Modern Concept of Acute Rhinosinitis treatment. *RMJ. Medical Review*. 2019;9(11):93–96. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya\\_konceptiya\\_lecheniya\\_ostrogo\\_rinosinusita/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Sovremennaya_konceptiya_lecheniya_ostrogo_rinosinusita/).
- Гуров АВ. Отек слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Как с ним бороться? *ПМЖ*. 2009;(19):1254–1259. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek\\_slizistoy\\_obolochki](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek_slizistoy_obolochki)

- ki\_verhnih\_dyhatelynyh\_putey\_Kak\_s\_nim\_borotysya/  
Gurov AV. Swelling of the Mucous Membrane of the Upper Respiratory Tract. How to Deal with It? *RMJ*. 2009;(19):1254–1259. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek\\_slizistoy\\_obolochki\\_verhnih\\_dyhatelynyh\\_putey\\_Kak\\_s\\_nim\\_borotysya/](https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Otek_slizistoy_obolochki_verhnih_dyhatelynyh_putey_Kak_s_nim_borotysya/).
22. Keilman LJ. Seasonal Influenza (Flu). *Nurs Clin North Am*. 2019;54(2):227–243. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2019.02.009>.
  23. Егоров ВИ, Савлевич ЕЛ. Место врожденного иммунитета в развитии хронического риносинусита и перспективы тактики консервативного лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(7):850–856. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>.
  - Егоров VI, Savlevich EL. The Role of Innate Immunity in the Development of Chronic Rhinosinusitis and Perspectives of Its Conservative Management. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(7):850–856. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-7-850-856>.
  24. Львов ДК (ред.). *Вирусы и вирусные инфекции человека и животных*. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 1200 с.
  25. Амлаев КР. Грипп: эпидемиологические, диагностические, клинические, терапевтические аспекты и профилактика. *Врач*. 2020;(11):10–14. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-02>.
  - Амлаев КР. Influenza: Epidemiological, Diagnostic, Clinical, Therapeutic Aspects and Prevention. *Vrach*. 2020;(11):10–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-11-02>.
  26. Ruuskanen O, Lahti I, Jennings LC, Murdoch DR. Viral Pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264–1275. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61459-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61459-6).
  27. Pawełczyk M, Kowalski ML. The Role of Human Parainfluenza Virus Infections in the Immunopathology of the Respiratory Tract. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(3):16. <https://doi.org/10.1007/s11882-017-0685-2>.
  28. Vandini S, Biagi C, Fischer M, Lanari M. Impact of Rhinovirus Infections in Children. *Viruses*. 2019;11(6):521. <https://doi.org/10.3390/v11060521>.
  29. Turunen R, Koistinen A, Vuorinen T, Arku B, Söderlund-Venermo M, Ruuskanen O, Jartti T. The first wheezing episode: Respiratory virus etiology, atopic characteristics, and illness severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):796–803. <https://doi.org/10.1111/pai.12318>.
  30. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Waris M, Vainionpää R, Korppi M. Wheezing due to rhinovirus infection in infancy: Bronchial hyperresponsiveness at school age. *Pediatr Int*. 2008;50(4):506–510. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02620.x>.
  31. Dunmire SK, Verghese PS, Balfour HH Jr. Primary Epstein-Barr virus infection. *J Clin Virol*. 2018;102:84–92. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.001>.
  32. Крюков АИ, Бессараб ТП, Царапкин ПЮ, Товмасын АС, Кишиневский АЕ, Агаев АГ. Инфекционный мононуклеоз в практике врача-оториноларинголога. *Вестник оториноларингологии*. 2021;86(4):79–85. <https://doi.org/10.17116/otorino20218604179>.
  - Крюков АИ, Бессараб ТП, Царапкин ГЮ, Товмасын АС, Кисинева АЕ, Агаев АГ. Infectious mononucleosis in practice of otorhinolaryngologist. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2021;86(4):79–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino20218604179>.
  33. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019;20(1):62. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>.
  34. Шабров АВ, Горбачева ИА, Фоминых ЮА, Сычева ЮА, Донская ОС, Куликова ЮР и др. Герпетическая инфекция в оториноларингологии как фактор полиморбидности. *Российская оториноларингология*. 2021;20(2):65–77. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>.
  - Shabrov AV, Gorbacheva IA, Fominykh YuA, Sycheva YuA, Donskaya OS, Kulikova YuR et al. Herpetical infection in otorhinolaryngology as a multimorbidity factor. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2021;20(2):65–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2021-2-65-77>.
  35. Dioverti MV, Razonable RR. Cytomegalovirus. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.DMIH2-0022-2015>.
  36. Voppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med*. 2001;344(18):1366–1371. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105033441804>.
  37. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3–20. <https://doi.org/10.1038/s41580-021-00418-x>.
  38. Herrod HG. Follow-up of pediatric patients with recurrent infection and mild serologic immune abnormalities. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997;79(5):460–464. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63044-X](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63044-X).
  39. Дроздов ВН, Воробьева ОА, Сереброва СЮ, Ших ЕВ. Применение инозина пранобекса у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2019;(17):186–191. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-186-191>.
  - Дроздов ВН, Воробьева ОА, Сереброва СЮ, Ших ЕВ. Use of inosine pranobex in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):186–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-186-191>.
  40. Колосова НГ. Острые респираторные инфекции у часто болеющих детей: рациональная этиотропная терапия. *PMJ*. 2014;22(3):204–207. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye\\_respiratornye\\_infekcii\\_u\\_chasto\\_boleyuschih\\_detey\\_racionalnaya\\_etiotropnaya\\_terapiya](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye_respiratornye_infekcii_u_chasto_boleyuschih_detey_racionalnaya_etiotropnaya_terapiya).
  - Kolosova NG. Acute respiratory infections in frequently ill children: rational etiotropic therapy. *RMJ*. 2014;22(3):204–207. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye\\_respiratornye\\_infekcii\\_u\\_chasto\\_boleyuschih\\_detey\\_racionalnaya\\_etiotropnaya\\_terapiya](https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Ostrye_respiratornye_infekcii_u_chasto_boleyuschih_detey_racionalnaya_etiotropnaya_terapiya).
  41. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Иммуномодуляторы: классификация, фармакологическое действие, клиническое применение. *Фарматека*. 2004;(7):10–15. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5343>.
  - Khaitov RM, Pinegin BV. Immunomodulators: classification, pharmacological action, clinical application. *Farmateka*. 2004;(7):10–15. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/5343>.
  42. Акулич НФ, Кривенко НА, Хныков АМ, Семенова ВМ, Дмитраченко ТИ. Опыт применения Гропринозина при лечении социально значимых вирусных инфекций. *Медицинские новости*. 2009;(6):51–53. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=220>.
  - Akulich NF, Krivenko NA, Khnykov AM, Semenova VM, Dmitrachenko TI. Experience of using Groprinosin in the treatment of socially significant viral infections. *Meditsinskie Novosti*. 2009;(6):51–53. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=220>.
  43. Сергиенко ЕН, Шмелева НП, Германенко ИГ, Грибкова НВ, Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. *Медицинские новости*. 2009;(14):1–4. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=230>.
  - Sergienko EN, Shmeleva NP, Germanenko IG, Gribova NV. Influenza in children: clinical and epidemiological features and new treatment options. *Meditsinskie Novosti*. 2009;(14):1–4. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=230>.
  44. Савенкова МС, Исаева ЕИ, Ветрова ЕН, Красева ГН, Абрамова НА, Шаблад 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, Shabad 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>.
  45. Руженцова ТА, Гарбузов АА, Мешкова НА, Полова РВ, Слюсар ОИ. Влияние противовирусной терапии на течение острых респираторных вирусных инфекций у детей в современных условиях *PMJ. Мать и дитя*. 2024;7(2):163–170. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-12>.
  - Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Meshkova NA, Polova RV, Slyusar OI. The influence of antiviral therapy on the course of acute respiratory viral infections in children in modern conditions of breast cancer. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(2):163–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-2-12>.
  46. Симованьян ЭН, Денисенко ВБ, Григорян АВ, Ким МА, Бовтало ЛФ, Белугина ЛВ. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: совершенствование программы диагностики и лечения. *Детские инфекции*. 2016;15(1):15–24. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
  - Simovanyan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV, Kim MA, Bovtalo LF, Belugina LV. Epstein-Barr Virus Infection in Children: Improving the Diagnosis and Treatment Program. *Children Infections*. 2016;15(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2016-15-1-15-24>.
  47. Халиуллина СВ, Покровская ЕМ, Маннанова ЕФ. Эффективность применения Гропринозина в комплексной терапии гипертрофии глоточной миндалины и хронических аденоидитов у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(2):128–134. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-128-134>.
  - Khaliullina SV, Pokrovskaya EM, Mannanova EF. Efficacy of Groprinosin in complex therapy of pharyngeal tonsil hypertrophy and chronic adenoiditis in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(2):128–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-128-134>.

#### 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:**

**Гуров Александр Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; alex9999@inbox.ru

**Мужичкова Анна Валерьевна**, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; touch83@mail.ru

**Юшкина Марина Алексеевна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии имени акад. Б.С. Преображенского Института хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент учебного отдела, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии имени Л.И. Свержевского; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 2; melamori-lor@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Alexander V. Gurov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Researcher, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; alex9999@inbox.ru

**Anna V. Muzhichkova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of the Educational Department, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; touch83@mail.ru

**Marina A. Yushkina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Otorhinolaryngology named after Academician B.S. Preobrazhensky Institute of Surgery, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Associate Professor of the Educational Department, Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology; 18a, Bldg. 2, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; melamori-lor@yandex.ru

## Показатели качества сна, пищевого поведения, эмоциональных и поведенческих характеристик у мальчиков-подростков с ожирением

**Н.И. Вторникова**, <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>, vtornikova\_ni@almazovcentre.ru

**И.Л. Никитина**, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

**И.А. Леонова**, <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>, leonova\_ia@mail.ru

**И.А. Кельмансон**✉, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

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

### Резюме

**Введение.** Актуальной задачей является изучение индивидуальных клинических вариантов ожирения в отдельных группах пациентов, в т. ч. у мальчиков-подростков.

**Цель.** Изучить гетерогенность показателей качества сна, эмоциональных и поведенческих характеристик, пищевого поведения у мальчиков-подростков с ожирением.

**Материалы и методы.** Обследовано 164 подростка в возрасте 14–17 лет: 137 – с ожирением и 27 – практически здоровых. Исследование качества сна проводилось по шкале сна и бодрствования подростков. Для выявления симптомов нарушений поведения и эмоциональной сферы использовался опросник Ахенбаха. Для оценки отдельных вариантов изменения пищевого поведения, включая ограничительное, эмоциональное и экстернальное, применялся голландский опросник пищевого поведения.

**Результаты.** Были выделены 6 кластеров наблюдений. Первый состоял из подростков, не имеющих выраженных нарушений пищевого поведения, однако с нарушениями мышления и высокой агрессией на фоне соматических жалоб. Второй – дети с выраженными нарушениями сна, пищевого поведения на фоне низкой социальной адаптации и высокого уровня агрессии. Третий – подростки с отсутствием явных изменений пищевого поведения, хорошим качеством сна, отсутствием выраженных психологических проблем. Четвертый – социально адаптированные подростки, однако с выраженными интернализированными проблемами и эмоциональным пищевым поведением. Пятый – без выраженных проблем в социальной и эмоциональной сфере, однако имеющих нарушения пищевого поведения на фоне выраженного девиантного поведения и элементов агрессии. Шестой – из социально адаптированных подростков с выраженным ограничительным пищевым поведением и отсутствием нарушений эмоциональной сферы и соматических жалоб. Большинство клинически здоровых детей относились к третьему, наиболее благоприятному кластеру, тогда как подростки с ожирением имели более разнобразное представительство кластеров, и отнесение пациентов к любому кластеру в сравнении с третьим было значимым предиктором нарастания z-скара ИМТ.

**Выводы.** Выявлены существенные различия эмоционально-поведенческих характеристик подростков с ожирением, которые следует учитывать при выборе тактики лечения.

**Ключевые слова:** кластерный анализ, ожирение, пищевое поведение, подростки, эмоциональные и поведенческие нарушения

**Для цитирования:** Вторникова НИ, Никитина ИЛ, Леонова ИА, Кельмансон ИА. Показатели качества сна, пищевого поведения, эмоциональных и поведенческих характеристик у мальчиков-подростков с ожирением. *Медицинский совет.* 2025;19(11):80–92. <https://doi.org/10.21518/ms2025-206>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Diversity of sleep quality, eating behavior, emotional and behavioral characteristics in adolescent boys with obesity

**Natalia I. Vtornikova**, <https://orcid.org/0000-0003-0740-2646>, vtornikova\_ni@almazovcentre.ru

**Irina L. Nikitina**, <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>, nikitina0901@gmail.com

**Irina A. Leonova**, <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>, leonova\_ia@mail.ru

**Igor A. Kelmanson**✉, <https://orcid.org/0000-0002-4449-2786>, iakelmanson@hotmail.com

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

### Abstract

**Introduction.** Obesity is a pressing public health issue. An important task is the study of individual clinical variants of obesity in specific patient groups, including adolescent boys.

**Aim.** To study the heterogeneity of sleep quality indicators, emotional and behavioral characteristics, and eating behavior in adolescent boys with obesity.

**Materials and methods.** The study included 164 adolescents aged 14–17, comprising 137 with obesity (E66.0, ICD-10) and 27 healthy controls. Sleep quality was assessed using the Adolescent Sleep-Wake Scale (ASWS). Behavioral and emotional disorders were evaluated using the Achenbach questionnaire (Youth Self Report, YSR 11-18). Eating behavior was assessed using the Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ).

**Results.** Six distinct clusters were identified: (1) adolescents with thought problems and high aggression; (2) children with sleep and eating disorders, low social adaptation, and high aggression; (3) adolescents without significant issues; (4) socially adapted adolescents with internalized problems and emotional eating; (5) adolescents with eating disorders, deviant behavior, and aggression; and (6) socially adapted adolescents with restrictive eating behavior. Healthy adolescents predominantly belonged to the third cluster, while adolescents with obesity showed diverse cluster representation. Assignment to any cluster other than the third was a significant predictor of increased BMI z-score.

**Conclusion.** The study revealed significant differences in emotional and behavioral characteristics among adolescents with obesity, emphasizing the importance of considering these factors when selecting treatment approaches.

**Keywords:** cluster analysis, obesity, eating behavior, adolescents, emotional and behavioral disturbances

**For citation:** Vtornikova NI, Nikitina IL, Leonova IA, Kelmanson IA. Diversity of sleep quality, eating behavior, emotional and behavioral characteristics in adolescent boys with obesity. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):80–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-206>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение, в т. ч. среди детей и подростков, является актуальной проблемой здравоохранения [1]. Рост распространенности ожирения часто интерпретируется как неизбежный из-за переизбытка высококалорийной пищи, отсутствия потребности в физической активности и роста тенденции к малоподвижному образу жизни [2]. Считается, что молодые люди особо склонны к формированию ожирения, поскольку их система контроля аппетита в большей степени подвержена дезадаптации в ответ на условия окружающей среды [3]. Существуют различные подходы к определению ожирения в детском и подростковом возрасте, однако эксперты сходятся во мнении, согласно которому индекс массы тела (ИМТ) является приемлемым косвенным показателем, отражающим количество жировой ткани в организме. Значение ИМТ, превышающее на 2 стандартных отклонения значение медианы, предусмотренное референтными величинами ВОЗ, следует рассматривать как порог диагностики ожирения у детей 5–19 лет [4]. При использовании указанных критериев показатели распространенности ожирения среди детей в США по состоянию на 2016 г. составляли 18,5% [5], а общие показатели распространенности ожирения в Европе по состоянию на 2020 г. составляли 12%<sup>1</sup>.

Исследователи сходятся во мнении об отсутствии единого фактора, вызывающего ожирение, и это обусловлено сложными взаимодействиями между биологическими, поведенческими, генетическими, средовыми факторами [6]. Основной причиной ожирения и избыточного веса является энергетический дисбаланс между потреблением калорий и их расходом. Определенные пищевые предпочтения, такие как повышенное потребление высококалорийной пищи, пищи с высоким содержанием жиров и углеводов, низким содержанием клетчатки, связаны с увеличением веса в долгосрочной перспективе [7, с. 939–1003]. Некоторые психологические аспекты, определяющие пищевое поведение и риск патологических

прибавок массы тела, особенно актуальны в подростковом возрасте. Склонность к аффективным проявлениям, недостаточность процессов саморегуляции делают детей и подростков уязвимыми для нездорового пищевого поведения и набора массы тела [8]. Неспособность подростка изменить свои привычки в питании и ограничить потребление калорий может стать основным препятствием в борьбе с ожирением и снижением массы [9].

Несколько моделей пищевого поведения описывают роль психологических факторов в формировании риска избыточной прибавки массы тела. В частности, большое внимание уделяется т. н. эмоциональному пищевому поведению, т. е. приемам пищи в ответ на эмоции, такие как гнев, страх или тревога, что рассматривается как атипичный ответ на дистресс [10]. Подобные ситуации могут встречаться у подростков с повышенной эмоциональностью [11]. В рамках аффективной модели ожирения считается, что проблемы с весом возникают в результате переедания как реакции компенсации негативных эмоций и игнорирования внутренних сигналов сытости [12]. Эмоциональный прием пищи и проблемы с регуляцией эмоций рассматриваются как установленные факторы, определяющие склонность к возникновению избыточной массы тела. Показано, что эмоциональное пищевое поведение связано с перееданием, повышением массы тела и неудовлетворительными перспективами ее снижения [13]. Как следствие, оптимизация ведения таких пациентов предполагает коррекцию эмоционального статуса для улучшения результатов лечения [14]. Аналогичным образом т. н. экстернальное пищевое поведение подразумевает приемы пищи в ответ на внешние пищевые раздражители, такие как вид и запах пищи. Пациенты с экстернальным пищевым поведением часто переедают не потому, что не в состоянии распознать внутренние признаки голода или насыщения, а скорее потому, что игнорируют эти сигналы в угоду удовольствию от потребления вкусной пищи [15]. Хотя экстернальное пищевое поведение часто встречается в сочетании с эмоциональным, оно рассматривается как самостоятельный вариант нарушения пищевого поведения [16]. Ограничительное пищевое

<sup>1</sup> WHO Regional Office for Europe. Report on the fifth round of data collection, 2018–2020. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022.

поведение, которое предполагает попытки снизить массу тела путем сознательных ограничений в питании, является еще одним механизмом, связывающим пищевое поведение и ожирение. Влияние факторов, ухудшающих самоконтроль, например, усталости или недостатка сна, нарушают соблюдение ограничений, что приводит к чрезмерному потреблению пищи. В результате строгое соблюдение диеты может в конечном итоге привести к склонности к переяданию (эмоциональному или экстерналистскому переяданию), поскольку как возбуждение, так и внешние стимулы подрывают мотивированные ограничения [17].

Большой вклад в формирование подросткового ожирения вносит нарушение сна. Распространенность недостатка сна в подростковом возрасте увеличивается параллельно с ростом распространенности ожирения. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что ограничение сна и его короткая продолжительность являются факторами риска увеличения массы тела и ожирения у детей и взрослых [18, 19]. Недостаток сна может приводить к увеличению массы тела на фоне сочетания повышенного потребления пищи и гиподинамии. Недостаток сна может приводить к нерегулярному питанию, такому как частые перекусы между приемами пищи, и может привести к ожирению из-за увеличения времени, доступного для приема пищи; к снижению энергетических затрат (повышение утомляемости), а также к изменениям в терморегуляции [20]. Короткая продолжительность сна может способствовать увеличению массы тела за счет более позднего по времени потребления калорий, не совпадающего с естественными биоритмами [21]. Ограничение сна вызывает нарушения обмена веществ и изменения уровня гормонов, регулирующих аппетит [22]. Эти изменения могут способствовать возникновению чувства голода и влиять на предпочтения человека в отношении тех или иных макронутриентов, пищевое поведение и привычки в еде. Кроме того, психологический стресс, связанный с короткой продолжительностью сна, сам по себе может способствовать увеличению массы тела и ожирению [23]. Исследования показали, что текущие проблемы со сном связаны как с текущими расстройствами пищевого поведения, так и с их последующими проявлениями [24, с. 43–60]. Была высказана гипотеза о двунаправленной связи между нарушениями пищевого поведения и проблемами со сном [25, с. 136–154].

Признание роли психологических механизмов в формировании риска ожирения у подростков нередко допускает их универсальность. Однако часто не уделяется должного внимания потенциальной гетерогенности и индивидуальным различиям проявлений этих механизмов у отдельных подростков. Кроме того, до сих пор не ясна взаимосвязь между эмоциями, качеством сна и поведенческими характеристиками, а также нарушениями пищевого поведения у детей с диагностированным ожирением. Методологической основой выявления гетерогенности характеристик, а также выделения групп пациентов, обладающих сходными характеристиками, может явиться кластерный анализ, в основе которого лежит понимание того, что изучаемые эффекты являются многомерными и взаимосвязанными [26]. Понимание гетерогенности

эмоционально-поведенческих характеристик подростков с ожирением может способствовать разработке персонализированных подходов к лечению и профилактике данной патологии. Целенаправленные вмешательства, приводящие к значительным изменениям в поведении пациентов, могут давать максимальный эффект [27]. Имеются исследования, направленные на изучение отдельных особенностей поведения (включая соблюдение диеты), у пациентов с ожирением [28, 29]. Однако число таких исследований среди подростков, в т. ч. проведенных с учетом половых и гендерных различий, достаточно ограничено. Отмечалось, что можно выделить определенные группы подростков с ожирением, имеющих различные профили эмоциональных проблем и проблемного питания [30], однако качество сна как одна из составляющих поведенческого паттерна оставалось за рамками исследования.

**Целью** настоящего исследования стало изучение гетерогенности показателей качества сна, эмоциональных и поведенческих характеристик, а также пищевого поведения у мальчиков-подростков с ожирением с помощью кластерного анализа.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли мальчики-подростки в возрасте от 14 до 17 лет с установленным диагнозом «экзогенно-конституциональное (простое, идиопатическое) ожирение» (МКБ-10: код E.66.0, «ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов»), проходившие обследование в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» в период 2022–2024 гг. Все подростки были городскими жителями. Дети не имели признаков острых заболеваний или обострений хронических заболеваний на момент включения в исследование. У всех подростков диагностировано ожирение согласно критериям Всемирной организации здравоохранения и Национальным рекомендациям Российской Федерации: индекс массы тела (ИМТ) – более 2 стандартных отклонений выше медианы для данного пола и возраста.

**Критериями исключения** из исследования явились наличие иных установленных хронических и прогрессирующих заболеваний органов и систем, включая психоневрологические заболевания, наличие установленных иных заболеваний, сопровождающихся развитием ожирения (МКБ-10 коды: E66.1, E66.2, E66.8, E66.9, E67.8). Пациенты не получали каких-либо психоактивных препаратов или препаратов, влияющих на аппетит. Кроме того, в исследование были включены клинически здоровые мальчики-подростки в возрасте 14–17 лет, находившиеся под наблюдением детских поликлиник, которые представляли собой контрольную группу наблюдений. Расчет численности выборки основывался на следующих параметрах: ожидаемая высокая выраженность эффекта при сопоставлении показателей двух независимых выборок ( $d$  Коэна = 0,8), величина ошибки первого рода  $\alpha = 0,05$ , статистическая сила исследования ( $1 - \text{ошибка второго рода } \beta$ ) = 0,95, соотношение численности обследованных

из контрольной группы и из группы подростков с ожирением 1:5. Указанным параметрам соответствовала необходимая численность группы подростков с ожирением, равная 125 наблюдениям, а подростков из контрольной группы, равная 25 наблюдениям [31]. Учитывая возможность отказа от участия в исследовании или неполной информации, представленной некоторыми подростками, запланированная численность обследованных лиц была увеличена до 150 детей в группе с ожирением и до 30 – в группе контрольных наблюдений. Указанные группы были сформированы из числа возможных кандидатов как простые случайные выборки. Тринадцать подростков в группе с ожирением и 3 клинически здоровых подростка выбыли из исследования. Таким образом, в итоге в исследовании приняло участие 164 подростка: 137 – с ожирением и 27 – из контрольной группы наблюдений. Подростки, выбывшие из исследования, не отличались от включенных в исследование по важнейшим клиническим и социально-демографическим характеристикам.

Проводилось изучение наследственного анамнеза, анамнеза жизни, клиническое обследование по стандартным протоколам. Антропометрическое обследование включало в себя измерение роста, массы тела, расчет показателя индекса массы тела (ИМТ) по формуле (масса (кг)/рост (м<sup>2</sup>)). ИМТ оценивался по стандартизированным перцентильным таблицам (Всемирная организация здравоохранения, 2007 г.), а также таблицам Z-score с оценкой стандартного отклонения SDS.

Исследование качества сна проводилось по шкале сна и бодрствования подростков (Adolescent Sleep-Wake Scale, ASWS). ASWS состоит из 28 пунктов, которые позволяют на основе самоотчета оценить качество сна у подростков в возрасте от 14 до 18 лет [32]. Подростков просят указать, как часто у них фиксируются те или иные характеристики сна в течение последнего месяца, используя 6-балльную шкалу («всегда», «если не всегда, то очень часто», «довольно часто», «иногда», «однажды» и «никогда»). Соответствующим градациям присваиваются баллы от 1 до 6. Качество сна оценивается по 5 аспектам, включая склонность укладываться спать (5 пунктов), засыпание (6 пунктов), поддержание сна (6 пунктов), реинициацию сна после пробуждения (6 пунктов) и легкость пробуждения (5 пунктов). Оцениваются средние показатели по каждой шкале (сумма баллов, деленная на число вопросов) и среднее значение по опроснику в целом (сумма всех баллов, деленная на общее число вопросов). Более высокие показатели указывают на лучшее качество сна. По данным авторов, внутренняя согласованность показателей для отдельных шкал, оцененная по показателю  $\alpha$  Кронбаха, была хорошей, варьируя от 0,60 до 0,86 [32]. Хорошая внутренняя согласованность признаков отдельных шкал опросника была зафиксирована и в нашем исследовании:  $\alpha$  Кронбаха в диапазоне от 0,75 до 0,88.

Для выявления симптомов нарушения поведения и эмоциональных нарушений использовался опросник Ахенбаха (в версии для самостоятельного заполнения опросника детьми в возрасте 11–18 лет, Youth Self Report, YSR 11–18) [33]. Опросник Ахенбаха был ранее переведен на русский язык и валидизирован [34]. YSR состоит

из 112 пунктов. Респондентам следует оценить верность утверждений, касающихся встречаемости эмоциональных и поведенческих проблем за последние 6 мес. по шкале от 0 до 2 баллов. YSR позволяет оценить выраженность симптомов в ряду эмпирических шкал, в частности тревоги/депрессии (13 показателей), отчужденности/депрессии (8 показателей), соматических жалоб (10 показателей), социальных проблем (11 показателей), нарушений мышления (12 показателей), нарушений внимания (9 показателей), девиантного поведения (15 показателей), агрессивного поведения (17 показателей). Во всех рассматриваемых шкалах более высокие показатели отражают большую выраженность симптомов. Выявленные значения внутренней согласованности признаков по отдельным шкалам YSR ( $\alpha$  Кронбаха) были хорошими и находились в диапазоне от 0,74 до 0,89.

Для оценки пищевого поведения применялся голландский опросник пищевого поведения (The Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ) [35]. Опросник состоит из 33 утверждений и включает три шкалы, которые оценивают три типа пищевого поведения: ограничительное, экстернальное и эмоциональное. Шкала ограничительного пищевого поведения состоит из 10 показателей и предназначена для оценки сознательного ограничения потребления пищи. Шкала экстернального пищевого поведения, также состоящая из 10 признаков, предназначена для оценки склонности к употреблению пищи в ответ на внешние раздражители, связанные с едой, такие как вид, вкус и запах привлекательной пищи. Шкала эмоционального пищевого поведения, состоящая из 13 показателей, предназначена для оценки склонности принимать пищу в ответ на эмоциональные переживания (гнев, страх, тревога). Каждый показатель оценивается в баллах от 1 до 5 в зависимости от встречаемости, баллы по соответствующим шкалам суммируются и рассчитывается среднее значение (сумма, деленная на число вопросов). Данный опросник был переведен на русский язык и должным образом валидизирован, причем выявлены хорошие показатели его внутренней валидности ( $\alpha$  Кронбаха для различных шкал в диапазоне от 0,52 до 0,92) [36]. Показатели внутренней согласованности по трем шкалам DEBQ в нашем исследовании также были высокими ( $\alpha$  Кронбаха от 0,76 до 0,88).

У подростков не возникло проблем с пониманием смысла вопросов во всех опросниках, использованных в данном исследовании, а также с выбором подходящих ответов на поставленные вопросы.

Статистический анализ предполагал использование описательных и аналитических методов. Аналитические методы были направлены на выделение кластеров 12 показателей, в числе которых суммарная оценка качества сна по шкале ASWS, три шкалы оценки пищевого поведения по шкале DEBQ и восемь шкал оценки эмоциональных и поведенческих проблем по шкале YSR. В соответствии с принятыми рекомендациями, численность выборки при проведении кластерного анализа должна составлять не менее 10 наблюдений на каждый показатель, учитываемый при анализе [37]. Учитывая, что предметом анализа послужили 12 признаков, численность выборки, равная

164 наблюдениям, была адекватной. Изученные показатели оценивались на наличие коллинеарности путем изучения их взаимных корреляций. Визуальная оценка тенденции к наличию кластеризации (допустимость кластерного анализа) осуществлялась после уменьшения размерности с использованием процедуры стохастического вложения соседей с t-распределением (t-distributed stochastic neighbor embedding, t-SNE) [38]. Кластерный анализ осуществлялся при помощи процедуры k-средних (k-means) и с использованием алгоритма Hartigan–Wong. Для обеспечения сопоставимости показателей, включенных в кластерный анализ, все 12 показателей были предварительно стандартизованы (стандартное отклонение равно 1, среднее равно 0). Каждый выявленный кластер был представлен его центром (центроид), которому соответствовала средняя точка наблюдений, отнесенных к соответствующему кластеру. Оптимальное число кластеров оценивалось на основе статистики Gap [39] и Silhouette score [40] (оптимальному числу кластеров соответствовали максимальные значения этих показателей).

Оценка различий распределения количественных показателей между двумя сопоставляемыми группами основывалась на критерии Манна – Уитни. Оценка различий распределения обследованных детей из двух групп по отдельным выявленным кластерам основывалась на критерии  $\chi^2$ , а выраженность эффекта, связанного с различиями, оценивалась на основе критерия V Крамера (Cramer's V), при этом значения критерия  $\leq 0,2$  соответствовала малая выраженность эффекта, значениям выше 0,2 и до 0,6 включительно – средняя выраженность эффекта, а значениям свыше 0,6 – высокая выраженность эффекта [41].

Прогностическая роль принадлежности к тому или иному кластеру, а также ряда иных предполагаемых прогностических факторов в отношении ожидаемого значения z-скора ИМТ была изучена с помощью иерархического множественного линейного регрессионного анализа. Выраженность эффекта оценивалась по величине коэффициента детерминации ( $R^2$ ), причем значениям, равным 0,02, 0,13 и 0,26, соответствовала малая, средняя и высокая выраженность эффекта [41].

Уровень статистической значимости был установлен при значении  $p < 0,05$ . В исследовании использовались прикладные статистические программы JAMOVI 2.3.28<sup>2</sup> и JASP .14.1<sup>3</sup>.

Исследование было одобрено этическим комитетом. Информированное согласие на участие в исследовании было получено у обследованных пациентов или их представителей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены данные о группах пациентов, участвовавших в исследовании.

В силу узости возрастного диапазона обследованных даже минимальные различия средних тенденций между двумя группами оказывались значимыми, как следствие, выявилось статистически значимое различие возраста

- **Таблица 1.** Сопоставление важнейших исследованных показателей у подростков из двух групп
- **Table 1.** Comparative analysis of the most important studied indicators in adolescents from two groups

Показатели	Клинически здоровые подростки, (n = 27)	Подростки с ожирением, (n = 137)	Статистика (критерий Манна – Уитни)
Возраст, лет	15,3 <b>16,0</b> 17,1	14,0 <b>15,3</b> 16,4	$F_{1,162} = 5,82$ , $P = 0,02$
Масса тела на момент обследования, кг	61,1 <b>66,1</b> 73,9	93,7 <b>107,0</b> 125,0	$F_{1,162} = 94,91$ $P < 0,01$
ИМТ	19,1 <b>20,8</b> 22,3	30,8 <b>34,6</b> 39,4	$F_{1,162} = 113,82$ $P < 0,01$
z-скор ИМТ	-0,8 <b>0,2</b> 0,8	2,6 <b>3,1</b> 3,8	$F_{1,162} = 113,81$ $P < 0,01$
<b>Характеристики сна (опросник ASWS)</b>			
Укладывание спать	3,0 <b>3,8</b> 4,6	2,6 <b>3,0</b> 3,6	$F_{1,162} = 7,53$ $P = 0,01$
Засыпание	3,2 <b>4,3</b> 5,1	3,2 <b>3,7</b> 4,5	$F_{1,162} = 2,43$ $P = 0,12$
Поддержание сна	4,8 <b>5,5</b> 5,8	3,8 <b>4,7</b> 5,3	$F_{1,162} = 9,95$ $P < 0,01$
Реинициация сна	5,0 <b>5,5</b> 5,8	3,7 <b>4,8</b> 5,2	$F_{1,162} = 15,97$ $P < 0,01$
Пробуждение	2,1 <b>3,6</b> 4,6	2,6 <b>3,0</b> 3,6	$F_{1,162} = 1,40$ $P = 0,24$
Суммарно ASWS	3,9 <b>4,5</b> 4,9	3,3 <b>3,9</b> 4,4	$F_{1,162} = 9,06$ $P < 0,01$
<b>Пищевое поведение (опросник DEBQ)</b>			
Ограничительное пищевое поведение	1,0 <b>1,2</b> 1,4	1,8 <b>2,5</b> 3,0	$F_{1,162} = 34,80$ $P < 0,01$
Эмоциональное пищевое поведение	1,3 <b>1,5</b> 1,8	1,6 <b>2,5</b> 3,2	$F_{1,162} = 20,07$ $P < 0,01$
Экстернальное пищевое поведение	2,7 <b>2,9</b> 3,4	2,5 <b>3,1</b> 3,7	$F_{1,162} = 0,26$ $P = 0,61$
<b>Эмоциональные и поведенческие характеристики (опросник YSR)</b>			
Тревога/депрессия	1,0 <b>2,0</b> 5,0	2,0 <b>4,0</b> 6,0	$F_{1,162} = 2,96$ $P = 0,09$
Отчужденность/депрессия	0,0 <b>1,0</b> 3,0	2,0 <b>4,0</b> 6,0	$F_{1,162} = 18,86$ $P < 0,01$
Соматические жалобы	0,2 <b>2,0</b> 3,0	1,0 <b>3,0</b> 4,0	$F_{1,162} = 5,59$ $P = 0,02$
Социальные проблемы	1,0 <b>2,0</b> 3,0	1,0 <b>3,0</b> 5,0	$F_{1,162} = 9,02$ $P < 0,01$
Нарушения мышления	1,0 <b>2,0</b> 3,8	1,0 <b>3,0</b> 5,0	$F_{1,162} = 1,24$ $P = 0,27$
Нарушения внимания	2,0 <b>4,0</b> 5,8	4,0 <b>6,0</b> 8,0	$F_{1,162} = 11,06$ $P < 0,01$
Девiantное поведение	3,0 <b>5,0</b> 6,8	2,0 <b>5,0</b> 8,3	$F_{1,162} = 0,01$ $P = 0,92$
Агрессивное поведение	5,0 <b>7,0</b> 8,8	3,0 <b>6,0</b> 11,0	$F_{1,162} = 0,10$ $P = 0,75$

Примечание: ИМТ – индекс массы тела. Приведены значения **медианы** и межквартильный диапазон. Жирным шрифтом выделены значения P, соответствующие статистически значимым различиям между группами.

<sup>2</sup> The jamovi project (2022). jamovi. (Version 2.3) (Computer software). Available at: <https://www.jamovi.org>.

<sup>3</sup> JASP Team (2020). JASP (Version 0.14.1) (Computer software).

детей из контрольной группы и из группы с ожирением, и это обстоятельство было учтено в дальнейшем в ходе проведения статистического анализа. Статистически значимые различия между подростками с ожирением и из контрольной группы определялись по показателям массы тела, ИМТ и z-скора ИМТ, что вытекало из самой сути формирования этих двух групп. У подростков с диагностированным ожирением определялись статистически значимо более низкие показатели общего качества сна, а также таких отдельных характеристик сна, как готовность ребенка к укладыванию спать, способность поддерживать сон и реинициировать сон после пробуждений. У детей с ожирением определялись значимо более высокие показатели ограничительного и эмоционального пищевого поведения. Дети с ожирением имели значимо более высокие показатели выраженности симптомов отчужденности/депрессии, соматических жалоб, а также нарушения внимания.

В табл. 2 представлены парциальные коэффициенты корреляций Пирсона между переменными, т. е. рассчитанные с учетом принадлежности обследуемых к той или иной группе.

Большинство переменных, которые предполагалось включить в кластерный анализ, коррелировали друг с другом. В частности, суммарная характеристика качества сна имела значимую положительную корреляцию с показателем ограничительного пищевого поведения и отрицательные корреляции с показателями экстернального, эмоционального пищевого поведения, а также с показателями эмоциональных и поведенческих расстройств. Показатели эмоциональных и поведенческих расстройств положительно коррелировали друг с другом. Выраженность ограничительного пищевого поведения отрицательно коррелировала с показателями эмоционального и экстернального пищевого поведения, которые, в свою очередь, положительно коррелировали между собой. Между тем, абсолютные значения корреляций варьировали в диапазоне от 0,031 до 0,667, т. е. не превышали общепринятый критический уровень, равный 0,90, который свидетельствует о мультиколлинеарности. Данное обстоятельство позволило включить все изучаемые объясняющие переменные в кластерный анализ.

Визуальный анализ распределения показателей после уменьшения размерности выявил наличие отдельных кластеров наблюдений. Статистики Gar и Silhouette свидетельствовали о том, что оптимальным является разделение обследованных подростков на 6 кластеров по совокупности изученных признаков. Характеристики выявленных кластеров визуально представлены на рис. 1, 2. Самые низкие показатели качества сна определялись у детей, отнесенных ко второму кластеру, а самые высокие – у отнесенных к третьему. Максимальные значения показателей эмоционального и экстернального пищевого поведения выявлялись у детей из второго кластера, а минимальные – у детей из шестого кластера. Представление кластеров в двумерном пространстве (рис. 2) свидетельствовало об отчетливой обособленности 3-го кластера. Отмечалось и заметное разграничение полей первого и четвертого, первого и пятого, шестого и четвертого, шестого и пятого кластеров. Второй кластер занимал промежуточное положение между остальными, за

исключением третьего, вбирая в себя многие негативные тенденции этих кластеров.

*Первый кластер* состоял из 33 пациентов (20% от общего числа наблюдений). Показатель качества сна у детей, отнесенных к данному кластеру, был на уровне средних значений. Также близкими к средним были показатели отдельных вариантов пищевого поведения. Наблюдалось повышенные значения выраженности симптомов тревоги/депрессии, социальных проблем. Определялись высокие показатели выраженности соматических жалоб и нарушения внимания, выше среднего были показатели девиантного поведения. У подростков из данного кластера определялись максимально выраженные показатели нарушения мышления, а выраженность агрессивного поведения была выше только у подростков из второго кластера. Таким образом, в целом представителей первого кластера можно охарактеризовать как детей, не имеющих нарушений сна и пищевого поведения, однако имеющих симптомы нарушений внимания, мышления и высокой агрессивности на фоне соматических жалоб.

*Второй кластер* был самым малочисленным (8 пациентов, 5% от общей выборки). Представители этого кластера имели самые низкие показатели качества сна. У них были максимально выражены эмоциональное и экстернальное пищевое поведение на фоне невыраженного ограничительного. Наблюдалось максимальные значения тревоги/депрессии, отчуждения/депрессии, соматических жалоб, социальных проблем и нарушения внимания. Также было выражено нарушение мышления. Обращает на себя внимание сильная выраженность симптомов девиантного и агрессивного поведения. Этим подросткам можно охарактеризовать как лиц с выраженными нарушениями сна, высоким эмоциональным и экстернальным пищевым поведением при высокой выраженности тревожно-депрессивной симптоматики, низкой социальной адаптации, склонности к девиантному поведению и агрессии. Совокупность эмоциональных и поведенческих нарушений позволяет характеризовать данный кластер как самый неблагоприятный.

*Третий кластер* состоял из 40 подростков (24% от общей выборки). У представителей этого кластера наблюдаются максимальные показатели качества сна, низкая выраженность ограничительного пищевого поведения, близкие к средним показатели эмоционального и экстернального пищевого поведения, а также минимальная выраженность эмоциональных и поведенческих нарушений. Представителей данного кластера можно в целом охарактеризовать как лиц с нормальным пищевым поведением и с отсутствием выраженных симптомов эмоционально-поведенческих нарушений.

*Четвертый кластер* включал в себя 23 пациента (14% от общей выборки). Показатели качества сна были близки к средним значениям. При минимальной выраженности ограничительного пищевого поведения у этих подростков определялись достаточно высокие показатели эмоционального и экстернального пищевого поведения. Наблюдалось повышенные показатели тревоги/депрессии и высокие показатели отчужденности/депрессии, причем выраженность симптомов отчужденности/депрессии

● **Таблица 2.** Парные парциальные корреляции изученных показателей  
 ● **Table 2.** Pair partial correlations of the studied indicators

Показатель 1	Показатель 2	Корреляции Пирсона, r		P
Качество сна	Ограничительное ПП	0,181	*	0,020
Качество сна	Эмоциональное ПП	-0,422	***	<0,001
Качество сна	Экстернальное ПП	-0,348	***	<0,001
Качество сна	Тревога/депрессия	-0,156	*	0,045
Качество сна	Отчужденность/депрессия	-0,335	***	<0,001
Качество сна	Соматические жалобы	-0,247	**	0,001
Качество сна	Социальные проблемы	-0,326	***	<0,001
Качество сна	Нарушения мышления	-0,274	***	<0,001
Качество сна	Нарушения внимания	-0,334	***	<0,001
Качество сна	Девиантное поведение	-0,494	***	<0,001
Качество сна	Агрессивное поведение	-0,300	***	<0,001
Ограничительное ПП	Эмоциональное ПП	-0,206	**	0,007
Ограничительное ПП	Экстернальное ПП	-0,438	***	<0,001
Ограничительное ПП	Тревога/депрессия	-0,081		0,292
Ограничительное ПП	Отчужденность/депрессия	-0,183	*	0,016
Ограничительное ПП	Соматические жалобы	-0,104		0,177
Ограничительное ПП	Социальные проблемы	-0,253	***	<0,001
Ограничительное ПП	Нарушения мышления	0,081		0,292
Ограничительное ПП	Нарушения внимания	-0,106		0,165
Ограничительное ПП	Девиантное поведение	0,036		0,643
Ограничительное ПП	Агрессивное поведение	-0,099		0,196
Эмоциональное ПП	Экстернальное ПП	0,617	***	<0,001
Эмоциональное ПП	Тревога/депрессия	0,232	**	0,002
Эмоциональное ПП	Отчужденность/депрессия	0,367	***	<0,001
Эмоциональное ПП	Соматические жалобы	0,147		0,056
Эмоциональное ПП	Социальные проблемы	0,434	***	<0,001
Эмоциональное ПП	Нарушения мышления	0,031		0,684
Эмоциональное ПП	Нарушения внимания	0,318	***	<0,001
Эмоциональное ПП	Девиантное поведение	0,323	***	<0,001
Эмоциональное ПП	Агрессивное поведение	0,284	***	<0,001
Экстернальное ПП	Тревога/депрессия	0,213	**	0,005
Экстернальное ПП	Отчужденность/депрессия	0,341	***	<0,001
Экстернальное ПП	Соматические жалобы	0,162	*	0,035
Экстернальное ПП	Социальные проблемы	0,440	***	<0,001
Экстернальное ПП	Нарушения мышления	0,048		0,535

Показатель 1	Показатель 2	Корреляции Пирсона, r		P
Экстернальное ПП	Нарушения внимания	0,347	***	<0,001
Экстернальное ПП	Девиантное поведение	0,237	**	0,002
Экстернальное ПП	Агрессивное поведение	0,281	***	<0,001
Тревога/депрессия	Отчужденность/депрессия	0,667	***	<0,001
Тревога/депрессия	Соматические жалобы	0,473	***	<0,001
Тревога/депрессия	Социальные проблемы	0,609	***	<0,001
Тревога/депрессия	Нарушения мышления	0,332	***	<0,001
Тревога/депрессия	Нарушения внимания	0,579	***	<0,001
Тревога/депрессия	Девиантное поведение	0,055		0,477
Тревога/депрессия	Агрессивное поведение	0,437	***	<0,001
Отчужденность/депрессия	Соматические жалобы	0,521	***	<0,001
Отчужденность/депрессия	Социальные проблемы	0,650	***	<0,001
Отчужденность/депрессия	Нарушения мышления	0,300	***	<0,001
Отчужденность/депрессия	Нарушения внимания	0,559	***	<0,001
Отчужденность/депрессия	Девиантное поведение	0,185	*	0,015
Отчужденность/депрессия	Агрессивное поведение	0,393	***	<0,001
Соматические жалобы	Социальные проблемы	0,462	***	<0,001
Соматические жалобы	Нарушения мышления	0,541	***	<0,001
Соматические жалобы	Нарушения внимания	0,523	***	<0,001
Соматические жалобы	Девиантное поведение	0,157	*	0,041
Соматические жалобы	Агрессивное поведение	0,446	***	<0,001
Социальные проблемы	Нарушения мышления	0,338	***	<0,001
Социальные проблемы	Нарушения внимания	0,606	***	<0,001
Социальные проблемы	Девиантное поведение	0,323	***	<0,001
Социальные проблемы	Агрессивное поведение	0,576	***	<0,001
Нарушения мышления	Нарушения внимания	0,454	***	<0,001
Нарушения мышления	Девиантное поведение	0,408	***	<0,001
Нарушения мышления	Агрессивное поведение	0,455	***	<0,001
Нарушения внимания	Девиантное поведение	0,460	***	<0,001
Нарушения внимания	Агрессивное поведение	0,648	***	<0,001
Девиантное поведение	Агрессивное поведение	0,662	***	<0,001

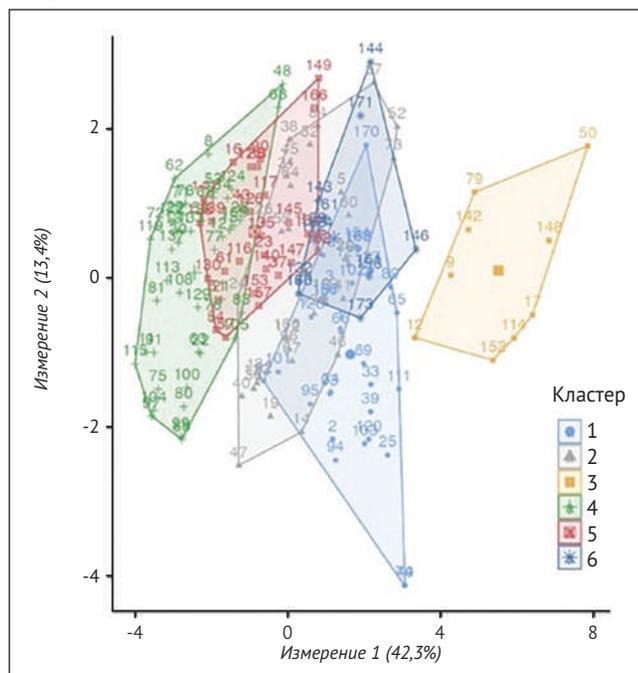
Примечание: корреляции рассчитаны с учетом принадлежности обследованных к группе подростков с ожирением или к контрольной группе. ПП – пищевое поведение.  
 \* p < 0,05, \*\* p < 0,01, \*\*\* p < 0,001.

- **Рисунок 1.** Средние значения (центроиды) изученных показателей по выявленным кластерам
- **Figure 1.** Mean values (centroids) of the studied indicators by identified clusters



ПП – пищевое поведение.

- **Рисунок 2.** Двухмерное представление полей кластеров
- **Figure 2.** Two-dimensional representation of the cluster fields



уступала только представителям второго кластера. Несколько повышенными были симптомы соматических жалоб, проявлений социальных проблем. Не характерными для этих детей были нарушения мышления (минимальные значения при сопоставлении с другими кластерами), а также проявления девиантного и агрессивного поведения. В совокупности этих подростков можно охарактеризовать как имеющих тревожно-депрессивную симптоматику и соматические

жалобы, склонных к эмоциональному и экстеральному пищевому поведению, не имеющих нарушений мышления и не склонных к экстернализации психологических проблем в форме девиантного и агрессивного поведения.

*Пятый кластер* состоял из 26 подростков (16% от общей выборки). Для этих подростков характерны низкие показатели качества сна, выраженные проявления эмоционального и ограничительного пищевого поведения. Примечательны максимальная выраженность девиантного поведения и выраженное агрессивное поведение. Таким образом, это подростки с плохим качеством сна, не имеющие выраженных эмоциональных нарушений, однако со склонностью к эмоциональному и экстеральному пищевому поведению, выраженным девиантным поведением и склонностью к агрессивному поведению.

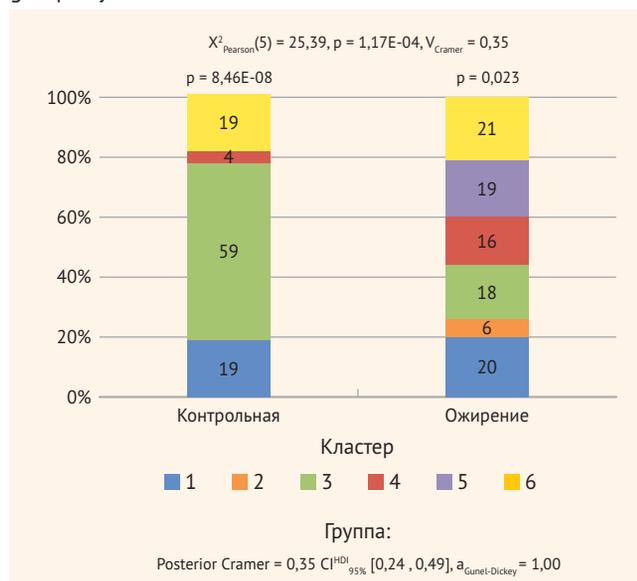
*Шестой кластер* состоял из 34 пациентов (21% от общей выборки). Для них характерны высокие показатели качества сна, уступавшие только показателям наиболее благоприятного 3-го кластера. Отмечается максимальная выраженность ограничительного пищевого поведения при низких показателях эмоционального и экстерального. Для этих подростков характерны низкие показатели тревожно-депрессивной симптоматики, выраженности соматических жалоб, нарушения мышления и внимания, а выраженность социальных проблем, девиантного и агрессивного поведения минимальная среди всех кластеров. В совокупности этих подростков можно охарактеризовать как социально адаптированных детей с высоким самоконтролем пищевого поведения и отсутствием нарушений эмоциональной и поведенческой сферы и соматических жалоб.

На *рис. 3* представлено распределение наблюдений по кластерам с учетом принадлежности к группе с ожирением или к контрольной группе. К наиболее благоприятному с клинико-психологической точки зрения 3 кластеру относилось 59% детей контрольной группы, в то время как среди подростков с ожирением к указанному кластеру были отнесены лишь 18%. Доли детей, отнесенных к первому кластеру, близки в двух сопоставляемых группах: 19% – в контрольной и 20% – в группе с ожирением. Похожая картина наблюдалась и в 6 кластере, где доли детей, отнесенных к этому кластеру, среди подростков из контрольной группы и из группы подростков с ожирением составили 19% и 21% соответственно. К 4-му кластеру было отнесено только 4% детей из контрольной группы и 16% детей с ожирением. Два кластера состояли исключительно из детей с ожирением, и к ним не были отнесены мальчики из контрольной группы: это второй (8%) и пятый (19%) кластеры. Различия в распределении обследованных по кластерам между двумя группами были статистически значимы ( $p < 0,001$ ), а выраженность эффекта была средней.

Была предпринята попытка изучить, может ли принадлежность к тому или иному кластеру, наряду с принадлежностью обследованных к той или иной группе, влиять на z-скор ИМТ. С данной целью была использована иерархическая линейная регрессионная модель (*табл. 3*).

На первом этапе (модель 1) z-скор ИМТ служил зависимой переменной, в то время как распределение по кластерам рассматривалось как независимая переменная.

- **Рисунок 3.** Распределение наблюдений из двух сопоставляемых групп по кластерам
- **Figure 3.** Distribution of observations from two comparable groups by clusters



Значения  $p$  над каждым столбцом отражают значимость различий фактического и теоретически ожидаемого равного распределения по отдельным кластерам в отдельных группах подростков с наличием и отсутствием ожирения. Значение хи-квадрат и соответствующее ему значение  $p$  над двумя столбцами отражает значимость различий распределений по кластерам между двумя сопоставляемыми группами.

Полученная модель была статистически значимой ( $F_{5,158} = 7,77, p < 0,001$ ), и данная модель смогла объяснить 19,7% дисперсии z-сгора ИМТ ( $R^2 = 0,197$ ), что соответствует средней выраженности эффекта. Таким образом, для всей выборки, т. е. совместно для детей из контрольной группы и для детей с ожирением, принадлежность к тому или иному кластеру объясняет около 20% вариации ИМТ. Отнесение пациентов к любому кластеру в сравнении с наиболее благоприятным третьим было значимым предиктором повышения z-сгора ИМТ. В частности, отнесение к первому кластеру ассоциировалось с повышением ожидаемого z-сгора ИМТ в среднем на 1,24 ( $t = 3,91, p < 0,001$ ), отнесение ко второму кластеру – с повышением ожидаемого z-сгора ИМТ на 2,00 ( $t = 3,83, p < 0,001$ ), отнесение к четвертому кластеру – с повышением ожидаемого z-сгора ИМТ на 1,79 ( $t = 5,07, p < 0,001$ ), отнесение к пятому кластеру – с повышением ожидаемого z-сгора ИМТ на 1,51 ( $t = 4,45, p < 0,001$ ), а отнесение к шестому кластеру – с повышением на 1,06 ( $t = 3,37, p < 0,001$ ).

Во второй модели z-сгор ИМТ также выступал в роли зависимой переменной, а в качестве объясняющих переменных выступали как принадлежность к тому или иному кластеру, так и принадлежность обследованного к группе контроля или к группе подростков с ожирением. Объясненная дисперсия z-сгора ИМТ значимо возросла ( $\Delta R^2 = 0,48; F_{1,157} = 229,91; p < 0,001$ ). При этом, как и следовало ожидать, принадлежность обследованного к группе подростков с ожирением значимо влияла на ожидаемое значение z-сгора ИМТ, и в случае принадлежности к группе подростков с ожирением ожидаемое увеличение z-сгора ИМТ составило в среднем 3,0 пункта ( $t = 15,163, p < 0,001$ ). Однако принадлежность обследованных

подростков к 1, 2 и 4-му кластерам, по сравнению с принадлежностью к 3-му кластеру, оказывала прогностическое влияние на ожидаемое значение z-сгора ИМТ (увеличение значения z-сгора ИМТ) независимо от принадлежности подростка к контрольной группе или группе лиц с ожирением. Данное обстоятельство означает, что принадлежность подростка к 1, 2 и 4-му кластерам по сравнению с 3 повышает вероятность более высоких показателей z-сгора ИМТ даже при наличии установленного диагноза ожирения, и, напротив, при отсутствии установленного диагноза ожирения у клинически здоровых подростков принадлежность к указанным кластерам может рассматриваться как неблагоприятный прогностический признак с точки зрения риска нарастания z-сгора ИМТ.

На третьем этапе в качестве объясняющей переменной в модель был включен возраст обследуемого. Данное решение было, в частности, продиктовано выявленными различиями возраста детей из группы с ожирением и из контрольной группы. Включение в модель возраста не оказало значимого влияния на предикцию значений z-сгора ИМТ ( $\Delta R^2 = 0,002; F_{1,156} = 0,54; p = 0,452$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования была попытка выявить определенные эмоциональные и поведенческие паттерны, включая качество сна и особенности пищевого поведения у мальчиков-подростков с ожирением, исходя из того, что указанные характеристики могут выступать в качестве предикторов ожирения [3, 42, 43]. Ранее проведенные собственные исследования позволили выявить такие паттерны у подростков обоих полов [44]. В данном исследовании мы сосредоточились на изучении таких паттернов именно среди мальчиков-подростков, исходя из того, что, по имеющимся данным, диагностированное ожирение встречается у них чаще, чем у девочек [45], а клиническая картина ожирения имеет свою специфику среди лиц мужского пола. Полученные результаты свидетельствуют о том, что имеется гетерогенность эмоционально-поведенческих характеристик мальчиков-подростков с ожирением. В частности, среди подростков с ожирением, принявших участие в исследовании, были те, которых можно было определить как относительно эмоционально уравновешенных с контролируемым поведением, склонных ограничивать потребление пищи, в отличие от тех, у кого были явные признаки эмоциональных расстройств и расторможенного поведения, включая неконтролируемое пищевое поведение. Кроме того, некоторые подростки могли быть охарактеризованы как эмоционально уравновешенные, однако склонные к нарушению правил поведения и неохотно ограничивающие себя в еде. Часть подростков имела признаки тревожно-депрессивной симптоматики, социальной отчужденности, нарушений мышления и соматических жалоб, однако при отсутствии проявлений агрессивности, девиантного поведения и имевших склонность ограничивать потребление пищи. В целом полученные результаты согласуются с ранее проведенными исследованиями, выявившими значимость психологических

● **Таблица 3.** Результаты иерархического линейного регрессионного анализа  
 ● **Table 3.** Results of hierarchical linear regression analysis

Предиктор	Коэффициент регрессии	SE	t	p	Стандартизованный коэффициент регрессии	95%-ный доверительный интервал		R <sup>2</sup>	ΔR <sup>2</sup>
						Нижний	Верхний		
<b>Модель 1</b>				< 0,001				0,197	-
Константа <sup>a</sup>	1,660	0,214	7,760	< 0,001					
Кластер:									
1 – 3	1,240	0,318	3,910	< 0,001	0,837	0,414	1,260		
2 – 3	2,000	0,523	3,830	< 0,001	1,351	0,654	2,050		
4 – 3	1,790	0,353	5,070	< 0,001	1,208	0,737	1,680		
5 – 3	1,510	0,340	4,450	< 0,001	1,020	0,567	1,470		
6 – 3	1,060	0,315	3,370	< 0,001	0,715	0,296	1,130		
<b>Модель 2</b>				< 0,001				0,673	0,476
Константа <sup>a</sup>	-0,142	0,181	-0,785	0,433					
Кластер:									
1 – 3	0,497	0,209	2,379	<b>0,019</b>	0,335	0,056	0,613		
2 – 3	0,805	0,343	2,345	<b>0,020</b>	0,543	0,085	1,000		
4 – 3	0,723	0,237	3,059	<b>0,003</b>	0,488	0,172	0,802		
5 – 3	0,315	0,231	1,362	0,175	0,212	-0,095	0,520		
6 – 3	0,303	0,207	1,462	0,146	0,204	-0,071	0,480		
Группа: Ожирение – Контроль	2,997	0,198	15,163	< 0,001	2,019	1,756	2,283		
<b>Модель 3</b>				< 0,001				0,675	0,002
Константа <sup>a</sup>	-0,823	0,823	-0,976	0,330					
Кластер:									
1 – 3	0,501	0,209	2,398	<b>0,018</b>	0,337	0,059	0,616		
2 – 3	0,793	0,344	2,306	<b>0,022</b>	0,534	0,076	0,993		
4 – 3	0,731	0,237	3,086	<b>0,002</b>	0,492	0,177	0,808		
5 – 3	0,338	0,233	1,451	0,149	0,228	-0,082	0,539		
6 – 3	0,306	0,207	1,477	0,142	0,206	-0,069	0,483		
Группа: Ожирение – Контроль	3,020	0,200	15,109	< 0,001	2,035	1,769	2,302		
Возраст, лет	0,042	0,051	0,827	0,409	0,038	-0,053	0,132		

Примечание: <sup>a</sup> представляет базовый уровень; жирным шрифтом выделены статистически значимые ассоциации.

механизмов в формировании повышенного риска избыточной массы тела и ожирения у детей. При этом обращалось внимание на их склонность к интернализации психологических проблем (в частности, проявляющуюся в выраженности депрессивной симптоматики) при малой склонности к диетическим ограничениям [46]. Так называемое эмоциональное переживание является важным механизмом, лежащим в основе ожирения у некоторых пациентов [3]. Молодые люди, которых можно охарактеризовать как «эмоциональных едоков», вероятно, имеют выраженные эмоциональные нарушения и неадекватные сценарии регуляции эмоций. Они обращаются к еде, когда сталкиваются с негативными эмоциями, что нередко приводит к возникновению новых переживаний, и пациенты

с ожирением часто имеют симптомы сопутствующей депрессии [47]. Уровень самоконтроля у подростков с выраженным экстернальным пищевым поведением недостаточен для подавления их реакции на побуждающие внешние стимулы [48]. Выраженное экстернальное пищевое поведение также может быть связано с проблемами регуляции эмоций [49] и выраженностью депрессивных симптомов [50], при этом внешние стимулы могут побуждать подростков употреблять пищу в качестве т. н. «вознаграждающего поведения».

В ходе исследования выявлено, что кластер подростков, которых можно было охарактеризовать как лиц с нормальным пищевым поведением и с отсутствием выраженных симптомов эмоционально-поведенческих нарушений,

значительно чаще выявлялся среди клинически здоровых подростков без диагностированного ожирения и существенно реже – среди мальчиков-подростков с установленным диагнозом ожирения.

Важным результатом исследования стало выявление прогностического влияния отнесения подростков к определенным эмоционально-поведенческим кластерам (первому, второму или четвертому) с точки зрения риска нарастания величины z-скора ИМТ. В совокупности эти кластеры включали в себя лиц, имеющих тревожно-депрессивную симптоматику, нарушения качества сна, соматические жалобы, симптомы нарушений внимания, мышления, агрессивности, проявлений девиантного поведения, низкой социальной адаптации, выраженного эмоционального и экстернального пищевого поведения. Принципиально важным явилось и то обстоятельство, что принадлежность подростков к указанным кластерам сохраняла свою прогностическую силу независимо от того, было ли формально диагностировано ожирение у подростка, поскольку данная связь сохранялась при учете принадлежности подростков к группе с ожирением или к контрольной группе клинически здоровых. В ряде исследований [46, 51] авторам не удалось выявить связь между отдельными поведенческими характеристиками и массой тела обследованных. В то же время приводятся данные, согласно которым дети и подростки с ожирением имеют повышенную вероятность т. н. неблагоприятного психического здоровья (в частности, наличие симптомов тревоги и депрессии) [52]. Отмечается реципрокная связь между ожирением и симптомами депрессии как у мужчин, так и у женщин [53, 54].

Преимуществами настоящего исследования, как мы полагаем, является попытка кластеризации обследованных подростков с учетом их эмоциональных и поведенческих характеристик, основанная на машинном обучении, что позволяло добиться непредвзятости классификации. Подобные подходы направлены на выявление однородных групп пациентов на основе фактической структуры данных [55]. Однако следует признать и наличие ряда лимитирующих факторов, которые необходимо учесть при интерпретации результатов. Прежде всего, отбор тех показателей, которые легли в основу кластеризации, был произвольным, хотя и основывался на общеклиническом понимании важнейших составляющих эмоционально-поведенческих особенностей, связанных с ожирением. Возможно, включение в анализ иных показателей могло привести к иному распределению обследованных детей. Кроме того, следует признать, что машинное обучение, использованное в настоящем исследовании, является формализованной процедурой, основанной на математическом моделировании, которая не может и не призвана заменить клинического подхода в работе с индивидуальным пациентом, а имеет целью выявить лишь наиболее значимые закономерности. Также нужно отметить, что для сбора данных о качестве сна, привычках питания, эмоциональных и поведенческих расстройствах использовались анкеты. Хотя все методики, применявшиеся в исследовании, являются апробированными и валидными, следует признать, что результаты анкетирования во многом

подвержены субъективности оценок. В частности, лица с ожирением могут давать социально одобряемые ответы относительно своих пищевых привычек. Подростки не всегда способны адекватно и точно оценивать свои чувства, ощущения, формулировать жалобы и сообщать о них самостоятельно. Опросники, использованные в исследовании, предполагают оценку респондентами качества сна, эмоциональных и поведенческих характеристик, а также пищевого поведения на протяжении определенного периода времени, что создает вероятность некоторого искажения информации в силу неточности воспоминаний [56]. Однако даже если допустить такую возможность, весьма сомнительно, чтобы ответы на поставленные вопросы были искажены в каком-то конкретном направлении, и, следовательно, ошибка воспроизведения информации имела недифференцированный характер, а любые неточности в воспоминаниях респондентов не могли внести систематическую ошибку в выявленные ассоциации. Также следует отметить, что объективные диагностические исследования структуры сна у подростков могли бы дать дополнительную информацию о его возможных расстройствах. Наконец, нужно отметить, что мальчики-подростки с ожирением, участвовавшие в исследовании, были направлены для обследования в специализированное медицинское учреждение и, следовательно, могли иметь более сложную клиническую картину заболевания.

Несмотря на отмеченные ограничения, исследование имеет клиническое значение. Несмотря на общепризнанность того факта, что поведенческие изменения могут привести к клинически значимому снижению массы тела у пациентов с ожирением, далеко не все дети и подростки с ожирением достигают в этом успеха [57]. Недостаточный эффект проводимых мероприятий по лечению ожирения может быть отчасти объяснен недостаточным вниманием к гетерогенности клинических особенностей детей и подростков с ожирением, и индивидуализированный подход к таким пациентам может позитивно отразиться на результатах лечения [58]. Определение конкретных подгрупп пациентов, близких по своим эмоционально-поведенческим характеристикам, может помочь в решении этой задачи с точки зрения планирования персонализированных подходов к работе с пациентами в части мотивации на снижение массы тела и в целом лечения ожирения.

## Выводы

В ходе исследования были выявлены существенные различия в эмоциональных и поведенческих характеристиках, качестве сна и пищевом поведении у мальчиков-подростков с ожирением. Ряд выявленных эмоционально-поведенческих паттернов ассоциирован с повышенным риском высоких значений массы тела. Для достижения максимальных результатов лечения ожирения у подростков и поддержания их психологического благополучия необходимы подходы, основанные на учете этих выявленных различий. 

Поступила / Received 10.01.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 11.04.2025  
Принята в печать / Accepted 19.05.2025

## Список литературы / References

- Di Cesare M, Soric M, Bovet P, Miranda JJ, Bhutta Z, Stevens GA et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med.* 2019;17(1):212. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>.
- O'Brien M, Nader PR, Houts RM, Bradley R, Friedman SL, Belsky J, Susman E. The ecology of childhood overweight: a 12-year longitudinal analysis. *Int J Obes.* 2007;31(9):1469–1478. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803611>.
- Boswell N, Byrne R, Davies PSW. Aetiology of eating behaviours: A possible mechanism to understand obesity development in early childhood. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;95:438–448. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.10.020>.
- Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr.* 2021;8:581461. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>.
- Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017;(288):1–8. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29155689>.
- Qasim A, Turcotte M, de Souza RJ, Samaan MC, Champredon D, Dushoff J et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev.* 2018;19(2):121–149. <https://doi.org/10.1111/obr.12625>.
- Han JC, Weiss R. Obesity, metabolic syndrome and disorders of energy balance. In: Sperling MA, Majzoub JA, Menon RK, Stratakis CA (eds.). *Sperling Pediatric Endocrinology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-62520-3.00024-5>.
- Russell CG, Russell A. A biopsychosocial approach to processes and pathways in the development of overweight and obesity in childhood: Insights from developmental theory and research. *Obes Rev.* 2019;20(5):725–749. <https://doi.org/10.1111/obr.12838>.
- Moya M. *Pediatric Overweight and Obesity: Comorbidities, Trajectories, Prevention and Treatments*. Cham: Springer Nature; 2023. 306 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-031-26727-7>.
- van Strien T, Cebolla A, Etchemendy E, Gutiérrez-Maldonado J, Ferrer-García M, Botella C, Baños R. Emotional eating and food intake after sadness and joy. *Appetite.* 2013;66:20–25. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.02.016>.
- Cracco E, Goossens L, Braet C. Emotion regulation across childhood and adolescence: evidence for a maladaptive shift in adolescence. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017;26(8):909–921. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0952-8>.
- Ganley RM. Emotion and eating in obesity: A review of the literature. *Int J Eat Disord.* 1989;8(3):343–361.
- Gouveia MJ, Canavarro MC, Moreira H. Associations between Mindfulness, Self-Compassion, Difficulties in Emotion Regulation, and Emotional Eating among Adolescents with Overweight/Obesity. *J Child Fam Stud.* 2019;28(1):273–285. <https://doi.org/10.1007/s10826-018-1259-5>.
- Debeuf T, Verbeke S, Boelens E, Volkaert B, Van Malderen E, Michels N, Braet C. Emotion regulation training in the treatment of obesity in young adolescents: protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):153. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-4020-1>.
- Stroebe W. The goal conflict model: a theory of the hedonic regulation of eating behavior. *Cur Opin Behav Sci.* 2022;48:101203. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2022.101203>.
- Ouwens MA, van Strien T, van Leeuwe JFJ. Possible pathways between depression, emotional and external eating. A structural equation model. *Appetite.* 2009;53(2):245–248. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.06.001>.
- Herman CP, Polivy J, Pliner P, Vartanian LR. *Social influences on eating*. Cham: Springer; 2019. 234 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28817-4>.
- Anic GM, Titus-Ernstoff L, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Egan KM. Sleep duration and obesity in a population-based study. *Sleep Medicine.* 2010;11(5):447–451. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.11.013>.
- Kelmanson IA. Sleep quality, emotional and behavioral disturbances, and eating behavior in adolescents with obesity: a structural equation modeling. *Somnologie.* 2023;27(2):90–101. <https://doi.org/10.1007/s11818-023-00405-8>.
- Garaulet M, Ortega FB, Ruiz JR, Rey-López JP, Béghin L, Manios et al. Short sleep duration is associated with increased obesity markers in European adolescents: effect of physical activity and dietary habits. The HELENA study. *Int J Obes.* 2011;35(10):1308–1317. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.149>.
- Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of Experimental Sleep Restriction on Weight Gain, Caloric Intake, and Meal Timing in Healthy Adults. *Sleep.* 2013;36(7):981–990. <https://doi.org/10.5665/sleep.2792>.
- Van Cauter E, Knutson KL. Sleep and the epidemic of obesity in children and adults. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(Suppl. 1):S59–S66. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0298>.
- Theorell-Haglöw J, Berglund L, Janson C, Lindberg E. Sleep duration and central obesity in women – differences between short sleepers and long sleepers. *Sleep Med.* 2012;13(8):1079–1085. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.06.013>.
- Soares MJ, Macedo A. Chapter 6 – Sleep Disturbances, Body Mass Index, and Eating Behavior. In: Watson RR (ed.). *Modulation of Sleep by Obesity, Diabetes, Age, and Diet*. San Diego: Academic Press; 2015. Available at: <https://pages.ucsd.edu/~mboyle/COGS163/pdf-files/Sleep%20Disturbances,%20Body%20Mass%20Index,%20and%20Eating%20Behavior.pdf>.
- Soares MJ, Macedo A, Azevedo MH. Sleep disturbances and eating behaviours in undergraduate students. In: Preedy VR, Patel VB, Le A (eds.). *Handbook of nutrition, diet and sleep*. Wageningen: Wageningen Academic Publishers; 2013. [https://doi.org/10.3920/978-90-8686-763-9\\_9](https://doi.org/10.3920/978-90-8686-763-9_9).
- Pronk NP, Anderson LH, Crain AL, Martinson BC, O'Connor PJ, Sherwood NE, Whitebird RR. Meeting recommendations for multiple healthy lifestyle factors. Prevalence, clustering, and predictors among adolescent, adult, and senior health plan members. *Am J Prev Med.* 2004;27(Suppl. 2):25–33. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2004.04.022>.
- Prochaska JJ, Spring B, Nigg CR. Multiple health behavior change research: an introduction and overview. *Prev Med.* 2008;46(3):181–188. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2008.02.001>.
- Boone-Heinonen J, Gordon-Larsen P, Adair LS. Obesogenic clusters: multidimensional adolescent obesity-related behaviors in the U.S. *Ann Behav Med.* 2008;36(3):217–230. <https://doi.org/10.1007/s12160-008-9074-3>.
- Huh J, Riggs NR, Spruiell-Metz D, Chou CP, Huang Z, Pentz M. Identifying patterns of eating and physical activity in children: a latent class analysis of obesity risk. *Obesity.* 2011;19(3):652–658. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.228>.
- Vervoort L, Naets T, Goossens L, Verbeke S, Claes L, Tanghe A, Braet C. Subtyping youngsters with obesity: A theory-based cluster analysis. *Appetite.* 2022;168:105723. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2021.105723>.
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–191. <https://doi.org/10.3758/bf03193146>.
- LeBourgeois MK, Giannotti F, Cortesi F, Wolfson AR, Harsh J. The relationship between reported sleep quality and sleep hygiene in Italian and American adolescents. *Pediatrics.* 2005;115(Suppl. 1):257–265. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0815H>.
- Achenbach TM, Rescorla LA. *Manual for the ASEBA School-age Forms & Profiles: An Integrated System of Multi-informant Assessment*. Burlington: ASEBA; 2001. 238 p.
- Колмагорова АВ, Слободская ЕР, Киншт ИА. Оценка психического здоровья в раннем возрасте. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2007;(3):46–52. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-psihicheskogo-zdorovya-v-rannem-vozraste>.
- Kolmagorova AV, Slobodskaya ER, Kinscht IA. Mental health assessment in early childhood. *Byulleten' Sibirskogo Otdeleniya Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk.* 2007;(3):46–52. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-psihicheskogo-zdorovya-v-rannem-vozraste>.
- van Strien T, Frijters JER, Bergers GPA, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *Int J Eat Disord.* 1986;5(2):295–315.
- Borisenkov MF, Popov SV, Pecherkina AA, Dorogina OI, Martinson EA, Vetosheva VI et al. Food addiction in young adult residents of Russia: Associations with emotional and anthropometric characteristics. *Eur Eat Disord Rev.* 2020;28(4):465–472. <https://doi.org/10.1002/erv.2731>.
- Qiu W, Joe H. *Random Cluster Generation (with Specified Degree of Separation). Version 1.3.8.* 2023. Available at: <https://cran.r-project.org/web/packages/clusterGeneration/clusterGeneration.pdf>.
- Van der Maaten L, Hinton G. Visualizing data using t-SNE. *J Mach Learn Res.* 2008;9(1):2579–605. Available at: <https://www.jmlr.org/papers/volume9/vandermaaten08a/vandermaaten08a.pdf>.
- Tibshirani R, Walther G, Hastie T. Estimating the number of clusters in a data set via the gap statistic. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Statistical Methodology).* 2001;63(2):411–423. <https://doi.org/10.1111/1467-9868.00293>.
- Dalmajier ES, Nord CL, Astle DE. Statistical power for cluster analysis. *BMC Bioinformatics.* 2022;23(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12859-022-04675-1>.
- Ellis PD. *The Essential Guide to Effect Sizes: Statistical Power, Meta-Analysis, and the Interpretation of Research Results*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 173 p.
- Aparicio E, Canals J, Arijia V, De Henauw S, Michels N. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr Res Rev.* 2016;29(1):17–29. <https://doi.org/10.1017/S0954422415000153>.
- Rao W-W, Zong Q-Q, Zhang J-W, An F-R, Jackson T, Ungvari GS et al. Obesity increases the risk of depression in children and adolescents: Results from a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;267:78–85. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.154>.
- Nikitina IL, Vtornikova NI, Kelmanson IA. Clinical heterogeneity of sleep quality, emotional and behavioral characteristics, and eating habits in adolescents with obesity: A cluster analysis. *Eur J Pediatr.* 2024;183(4):1571–1584. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05406-1>.
- Shah B, Tombeau Cost K, Fuller A, Birken CS, Anderson LN. Sex and gender differences in childhood obesity: contributing to the research agenda. *BMI Nutr Prev Health.* 2020;3(2):387–390. <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2020-000074>.
- Braet C, Beyers W, Goossens L, Verbeke S, Moens E. Subtyping children and adolescents who are overweight based on eating pathology and psychopathology. *Eur Eat Disord Rev.* 2012;20(4):279–286. <https://doi.org/10.1002/erv.1151>.
- Quek YH, Tam WWS, Zhang MWB, Ho RCM. Exploring the association between childhood and adolescent obesity and depression: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2017;18(7):742–754. <https://doi.org/10.1111/obr.12535>.
- Van Malderen E, Goossens L, Verbeke S, Kemps E. Multi-method evidence for a dual-pathway perspective of self-regulation in loss of control over eating among adolescents. *Appetite.* 2020;153:104729. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104729>.

49. Tull MT, Gratz KL, Litzman RD, Kimbrel NA, Lejuez CW. Reinforcement Sensitivity Theory and emotion regulation difficulties: A multimodal investigation. *Pers Individ Dif*. 2010;49(8):989–994. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2010.08.010>.
50. Halaakoon DC, Kieslich K, O'Driscoll C, Nair A, Lewis G, Roiser JP. Reward-Processing Behavior in Depressed Participants Relative to Healthy Volunteers: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(12):1286–1295. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2139>.
51. Braet C, Beyers W. Subtyping children and adolescents who are overweight: Different symptomatology and treatment outcomes. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77(5):814–824. <https://doi.org/10.1037/a0016304>.
52. Tevie J, Shaya FT. Association between mental health and comorbid obesity and hypertension among children and adolescents in the US. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(5):497–502. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0598-8>.
53. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, Zitman FG. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):220–229. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.2>.
54. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab*. 2022;33(1):18–35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>.
55. Everitt BS, Landau S, Leese M, Stah D. *Cluster analysis*. 5<sup>th</sup> ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2011. 348 p. Available at: [https://cicerocq.wordpress.com/wp-content/uploads/2019/05/cluster-analysis\\_5ed\\_everitt.pdf](https://cicerocq.wordpress.com/wp-content/uploads/2019/05/cluster-analysis_5ed_everitt.pdf).
56. Barrett LF, Barrett DJ. An Introduction to Computerized Experience Sampling in Psychology. *Social Science Computer Review*. 2001;19(2):175–185. <https://doi.org/10.1177/089443930101900204>.
57. Al-Khudairy L, Loveman E, Colquitt JL, Mead E, Johnson RE, Fraser H et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD012691. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012691>.
58. Vervoort L, Naets T, De Guchteneere A, Tanghe A, Braet C. Using confidence interval-based estimation of relevance to explore bottom-up and top-down determinants of problematic eating behavior in children and adolescents with obesity from a dual pathway perspective. *Appetite*. 2020;150:104676. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104676>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.И. Вторникова, И.Л. Никитина, И.А. Кельмансон

Концепция и дизайн исследования – Н.И. Вторникова, И.Л. Никитина, И.А. Леонова, И.А. Кельмансон

Написание текста – Н.И. Вторникова

Сбор и обработка материала – Н.И. Вторникова

Обзор литературы – Н.И. Вторникова

Анализ материала – Н.И. Вторникова

Статистическая обработка – И.А. Кельмансон

Редактирование – И.Л. Никитина, И.А. Леонова, И.А. Кельмансон

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Л. Никитина

### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalia I. Vtornikova, Irina L. Nikitina, Igor A. Kelmanson

Study concept and design – Natalia I. Vtornikova, Irina L. Nikitina, Irina A. Leonova, Igor A. Kelmanson

Text development – Natalia I. Vtornikova

Collection and processing of material – Natalia I. Vtornikova

Literature review – Natalia I. Vtornikova

Material analysis – Natalia I. Vtornikova

Statistical processing – Igor A. Kelmanson

Editing – Irina L. Nikitina, Irina A. Leonova, Igor A. Kelmanson

Approval of the final version of the article – Irina L. Nikitina

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

### Информация об авторах:

**Вторникова Наталья Игоревна**, ассистент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; vtornikova\_ni@almazovcentre.ru

**Никитина Ирина Леоровна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; nikitina0901@gmail.com

**Леонова Ирина Александровна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; leonova\_ia@mail.ru

**Кельмансон Игорь Александрович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры детских болезней с клиникой лечебного факультета Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; ikelmanson@hotmail.com

### Information about the authors:

**Natalia I. Vtornikova**, Assistant of the Department of Children's Diseases with Clinics of the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; vtornikova\_ni@almazovcentre.ru

**Irina L. Nikitina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Diseases with Clinics of the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; nikitina0901@gmail.com

**Irina A. Leonova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Children's Diseases with Clinics of the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; leonova\_ia@mail.ru

**Igor A. Kelmanson**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of Children's Diseases with Clinics of the Institute for Medical Education, Almazov National Medical Research Centre; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; ikelmanson@hotmail.com

# Как жидкие лекарственные формы жаропонижающих и препаратов для лечения кашля влияют на точность определения глюкозы у пациента с сахарным диабетом

**А.В. Витебская**✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

**Т.А. Оганисян**, <https://orcid.org/0009-0009-8514-9341>

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

## Резюме

**Введение.** Выбор лекарственных средств для лечения интеркуррентных заболеваний при сахарном диабете (СД) ограничен: препараты, содержащие глюкозу и сахарозу, повышают гликемию. В состав лекарств также могут входить вещества, ложно распознаваемые глюкометром вместо глюкозы, что может привести к ошибкам в коррекции инсулинотерапии. Ибупрофен и парацетамол не влияют на точность определения глюкозы глюкометром; интерференция муколитиков и вспомогательных веществ не изучена.

**Цель.** Оценить влияние жидких лекарственных форм популярных жаропонижающих и препаратов для лечения кашля, применяемых у детей, на точность определения глюкозы с помощью глюкометра.

**Материалы и методы.** Мы протестировали образцы сиропов жаропонижающих средств (ибупрофен, нурофен, парацетамол), сиропов/растворов препаратов, применяемых от кашля (лазолван, бромгексин). Сироп парацетамола содержал сахарозу; в состав всех сиропов, кроме бромгексина, входил глицерол; в состав сиропов парацетамола и бромгексина – пропиленгликоль. Мы добавляли каплю образца каждого лекарственного средства в контрольный раствор (КР) с низкой и высокой концентрацией глюкозы, после этого проводили измерение концентрации глюкозы с помощью глюкометра. Полученные результаты сравнивали с нормативами для соответствующего КР. Каждый тест повторялся 5 раз.

**Результаты.** Добавление сиропов жаропонижающих препаратов к КР приводило к завышению результата независимо от наличия сахарозы в сиропе. Добавление раствора лазолвана не искажало результат, а добавление сиропа повышало его. Добавление раствора или сиропа бромгексина приводило к одинаковому пограничному завышению результата.

**Заключение.** Пациентам с СД следует избегать использования лекарственных препаратов в форме сиропов, даже если они не содержат глюкозу и сахарозу, т.к. входящие в состав сиропа вспомогательные вещества могут ложно завышать значения гликемии, определяемые глюкометром. Наши результаты позволяют предположить, что использование растворов более безопасно. Важно учитывать, что активные вещества в некоторых лекарствах также могут исказить результаты измерения уровня глюкозы в крови.

**Ключевые слова:** глюкометр, точность, интерференция, жаропонижающие, препараты от кашля

**Для цитирования:** Витебская АВ, Оганисян ТА. Как жидкие лекарственные формы жаропонижающих и препаратов для лечения кашля влияют на точность определения глюкозы у пациента с сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2025;19(11):93–98. <https://doi.org/10.21518/ms2025-215>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## How liquid drug forms of antipyretics and cough medicines affect the accuracy of glucose testing in a patient with diabetes mellitus

**Alisa V. Vitebskaya**✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

**Tatiana A. Oganisian**, <https://orcid.org/0009-0009-8514-9341>

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

## Abstract

**Introduction.** The choice of drugs for the treatment of intercurrent diseases in diabetes mellitus (DM) is limited: drugs containing glucose and sucrose increase glycemia. Drug composition may also include substances that are falsely recognized by glucometer instead of glucose, which can lead to error in correction of insulin therapy. Ibuprofen and paracetamol do not effect accuracy of glucose measurements by glucometer; interference of cough medicines and excipients have not been studied.

**Aim.** To evaluate the effect of popular antipyretic and cough medicines liquid drug forms used in children on the accuracy of glucose measurement using a glucometer.

**Materials and methods.** We tested samples of antipyretic syrups (ibuprofen, nurofen, paracetamol), syrups and solutions of cough medicines (lazolvan, bromhexine). Paracetamol syrup contained sucrose; all syrups but bromhexine contained glycerol; paracetamol and bromhexine syrups contained propyleneglycol. We added a drop of each drug sample to the low- and high-glucose control solutions (CS), and then measured the glucose concentration using a glucometer. The results were compared with the reference range for the corresponding CS. Each test was repeated 5 times.

**Results.** Adding of antipyretic syrups to CS led to an overestimation of the results regardless of the presence of sucrose in the syrup. Adding of lazolvan solution did not distort the result; but syrup increased it. Adding of bromhexine solution or syrup resulted in the same borderline overestimation of the result.

**Conclusion.** Patients with diabetes should avoid using medications in syrup form, even if they do not contain glucose and sucrose, since the excipients included in the syrup may falsely increase glycemia values determined by a glucometer. Our results suggest that the use of solutions is safer. It is important to take in account that active substances in some medications can also distort blood glucose measurement results.

**Keywords:** glucometer, accuracy, interference, antipyretics, cough medicines

**For citation:** Vitebskaya AV, Oganisian TA. How liquid drug forms of antipyretics and cough medicines affect the accuracy of glucose testing in a patient with diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):93–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-215>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Современная терапия сахарного диабета (СД) направлена на поддержание гликемии в рамках целевых значений, максимально приближенных к показателям здорового человека. Для повседневного контроля пациенты используют индивидуальные глюкометры и системы непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Однако присоединение даже легкой респираторной или кишечной инфекции может стать причиной декомпенсации углеводного обмена, повышая риск острых осложнений СД – кетоацидоза и гипогликемии. В таких ситуациях требуется особенно тщательный мониторинг показателей углеводного обмена, а также модификация плана питания и инсулинотерапии в соответствии со знаниями и навыками, полученными пациентами в ходе структурированного обучения [1].

В период болезни нарастает концентрация циркулирующих контринсулярных гормонов, что способствует гликогенолизу, глюконеогенезу и повышает инсулинорезистентность. Все это приводит к гипергликемии и требует увеличения доз инсулина [2].

Параллельно с коррекцией сахароснижающей терапии проводится лечение интеркуррентного заболевания. Однако выбор лекарственных препаратов для лечения сопутствующих заболеваний при СД ограничен. Важно, чтобы они не оказывали существенного влияния на гликемию. Для этого обычно рекомендуется применять лекарственные формы, не содержащие сахарозу и глюкозу [3].

Также необходимо учитывать, что лекарственные препараты могут содержать вещества, ложно распознаваемые глюкометром или системой НМГ вместо глюкозы. Их применение может приводить к ложным результатам измерений глюкозы и ошибочному принятию решений по коррекции инсулинотерапии [4].

В современном стандарте качества, регламентирующем точность приборов, используемых для самоконтроля при СД, существует перечень веществ, в том числе лекарственных средств, нередко присутствующих в крови человека, относительно которых проводилось исследование интерференции. В этот перечень включены парацетамол и ибупрофен<sup>1</sup>. Однако подобная информация

о препаратах, применяемых для лечения кашля, отсутствует. Кроме этого, не изучено влияние входящих в состав жидких лекарственных форм вспомогательных веществ.

**Цель** – оценить влияние жидких лекарственных форм популярных жаропонижающих и препаратов для лечения кашля, применяемых у детей, на точность определения глюкозы с помощью глюкометра.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы протестировали образцы 3 популярных жаропонижающих препаратов (ибупрофен, нурофен и парацетамол), а также 2 сиропов и 2 растворов популярных препаратов, применяемых от кашля (лазолван и бромгексин). Сахароза содержалась только в сиропе парацетамола; в состав всех сиропов, кроме бромгексина, входил глицерол; в состав сиропов парацетамола и бромгексина – пропиленгликоль. Список действующих и вспомогательных веществ, входящих в состав каждого из тестируемых лекарственных веществ, представлен в *табл. 1, 2*.

Использовался глюкометр Contour® Plus ONE (Контур Плюс Уан), соответствующий требованиям стандарта ISO 15197-2013, применялись тест-полоски Контур Плюс и контрольные растворы (КР) Контур Плюс низкой «L» (2,0–2,7 ммоль/л) и высокой «H» (18,0–23,4 ммоль/л) концентрации, специально разработанные для глюкометров Контур Плюс, Контур Плюс Уан, Контур Плюс Линк 2.4. Порядок работы с КР был ранее описан нами в предыдущей работе [5].

Мы добавляли каплю образца каждого лекарственного средства в КР «L» или «H», после этого проводили измерение концентрации глюкозы с помощью глюкометра. Полученные результаты сравнивали с нормативом для КР соответствующей концентрации. Каждый тест повторялся по 5 раз с каждым КР.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Добавление сиропов антипиретиков к КР приводило к завышению результата (Me (min–max)) во всех тестах независимо от наличия сахарозы в сиропе: ибупрофен – 3,4 (2,9–3,7) и 27,3 (25,1–28,8) ммоль/л; нурофен – 3,2 (3,1–3,3) и 26,4 (25,3–26,6) ммоль/л; парацетамол – 5,5 (4,1–8,5) и 25,6 (24,9–26,8) ммоль/л для КР «L» и «H» соответственно (*табл. 3*).

<sup>1</sup> ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>.

- **Таблица 1.** Состав сиропов жаропонижающих препаратов  
 ● **Table 1.** Formulation of antipyretic syrups

Торговое наименование лекарственного препарата	Ибупрофен*	Нурофен <sup>®</sup> **	Парацетамол***
Действующее вещество	Ибупрофен	Ибупрофен	Парацетамол
Вспомогательные вещества	<ul style="list-style-type: none"> <li>мальтитол</li> <li>глицерол</li> <li>камедь ксантановая</li> <li>натрия цитрат</li> <li>лимонная кислота</li> <li>натрия сахаринат</li> <li>натрия хлорид</li> <li>домифена бромид</li> <li>полисорбат</li> <li>ароматизатор апельсиновый</li> <li>вода очищенная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>мальтитол</li> <li>глицерол</li> <li>камедь ксантановая</li> <li>натрия цитрат</li> <li>лимонная кислота</li> <li>натрия сахаринат</li> <li>натрия хлорид</li> <li>домифена бромид</li> <li>полисорбат</li> <li>ароматизатор клубничный</li> <li>вода очищенная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>сахароза</b></li> <li>глицерол</li> <li>камедь ксантановая</li> <li>сорбитол</li> <li>пропиленгликоль</li> <li>метилпарагидроксибензоат</li> <li>ароматизатор клубничный</li> <li>вода очищенная</li> </ul>

*Примечание.* \* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ибупрофен. ЛП-№(006579)-(РГ-РУ) от 15.08.2024. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2025/03/20/1515046/60a8532b-7d84-45ea-ac10-a23d78154073.pdf>.  
 \*\* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нурофен<sup>®</sup> для детей. №П N014745/01-240317. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2019/12/6/1451107/%D0%9F\\_N014745\\_01\[2017\]\\_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2019/12/6/1451107/%D0%9F_N014745_01[2017]_0.pdf).  
 \*\*\* Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Парацетамол детский. ЛП-№(009138)-(РГ-РУ) от 05.03.2025. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2025/03/27/1515406/dcf97983-e03c-4558-bfda-ef6a6adca23.pdf>.

- **Таблица 2.** Состав растворов и сиропов лекарственных средств, применяемых от кашля  
 ● **Table 2.** Formulation of antitussive solutions and syrups

Торговое наименование лекарственного препарата	Лазолван <sup>®</sup>		Бромгексин	
	Раствор*	Сироп**	Раствор***	Сироп****
Действующее вещество	Амброксола гидрохлорид		Бромгексина гидрохлорид	
Вспомогательные вещества	<ul style="list-style-type: none"> <li>мальтитол</li> <li>бензойная кислота</li> <li>лимонная кислота</li> <li>ароматизатор</li> <li>вода очищенная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>глицерол</li> <li>бензойная кислота</li> <li>сорбит</li> <li>ароматизатор</li> <li>вода очищенная</li> <li>калия ацесульфам</li> <li>гидроксиэтилцеллюлоза</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>мальтитол</li> <li>бензойная кислота</li> <li>лимонная кислота</li> <li>ароматизатор</li> <li>вода очищенная</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>пропиленгликоль</li> <li>натрия бензоат</li> <li>сорбит</li> <li>ароматизатор</li> <li>вода очищенная</li> <li>янтарная кислота</li> <li>эвкалиптовое масло</li> </ul>

*Примечание.* \* Листок-вкладыш – информация для пациента. Лазолван<sup>®</sup>, 30 мг/5 мл, раствор для приема внутрь. ЛП-№(006032)-(РГ-РУ) от 27.06.2024. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2024/07/30/1507263/2c8d84dd-e2c3-4088-ab80-67dbd75b86ec.pdf>.  
 \*\* Инструкция по применению лекарственного препарата медицинского применения Лазолван<sup>®</sup>. №П N014992/02-120412. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2016/4/4/37592/%D0%9F\\_N014992\\_02\[2012\]\\_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2016/4/4/37592/%D0%9F_N014992_02[2012]_0.pdf).  
 \*\*\* Листок-вкладыш – информация для пациента. Бромгексин 4 Берлин Хеми, 4 мг/5 мл, раствор для приема внутрь. ЛП-№(004003)-(РГ-РУ) от 23.01.2025. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2025/02/05/1513516/0ab9cef3-3c5c-4d37-8f00-235ec610e5b0.pdf>.  
 \*\*\*\* Инструкция по медицинскому применению препарата Бромгексин. №П N00129/02-250510. Режим доступа: [https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2015/10/26/36703/%D0%A0\\_N001291\\_02\[2010\]\\_0.pdf](https://grls.rosminzdrav.ru/Instrlmg/2015/10/26/36703/%D0%A0_N001291_02[2010]_0.pdf).

Добавление к КР раствора лазолвана не искажало результат: раствор – 2,1 (2,1–2,4) и 20,6 (19,4–20,9) ммоль/л, а сиропа – повышало в 2/10 тестов – 2,6 (2,4–2,7) и 23,4 (22,7–25,5) ммоль/л (*табл. 4*).

Добавление к КР раствора и сиропа бромгексина приводило к одинаковому пограничному завышению результата: раствор – 2,7 (2,7–2,8) и 23,2 (22,7–23,8) ммоль/л; сироп – 2,7 (2,6–2,8) и 23,2 (23,0–23,4) ммоль/л (*табл. 4*).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы тема безопасности пациентов все чаще рассматривается с позиции точности методов самоконтроля, используемых пациентом. Отмечен рост числа публикаций, посвященных изучению интерферирующих веществ, воздействие которых на образец крови приводит к значимым с медицинской точки зрения различиям в измеренном результате концентрации глюкозы. Интерферирующие факторы могут быть как эндогенными (например, повышение концентрации IgM [6]), так и экзогенными (принимаемые пациентом лекарственные

препараты [7]). Чаще всего в медицинских сообщениях упоминаются ошибки в определении концентрации глюкозы в крови с помощью различных глюкометров после введения пациентам препаратов витамина С [8, 9].

Существуют списки веществ, тестирование интерференции с которыми считается обязательным при регистрации нового метода или прибора для измерения глюкозы, согласно стандарту ISO 15197-2013 и требованиям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов США (Food and Drug Administration) [7]. В последние годы высказывается мнение о необходимости пересмотра подходов к тестированию и расширения перечня потенциально интерферирующих веществ. По мнению экспертов, в перечень следует включить также лекарства, применяемые для лечения СД. На данный момент доказано отсутствие погрешности в определении концентрации глюкозы с помощью глюкометров при приеме ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [10].

Наряду с узконаправленными исследованиями, нацеленными на изучение ошибок глюкометра и системы НМГ под воздействием конкретного препарата, предпринимаются

- **Таблица 3.** Результаты измерения уровней глюкозы при добавлении сиропов жаропонижающих средств к контрольным растворам низкой и высокой концентрации
- **Table 3.** Results of measurement of blood glucose levels when adding antipyretic syrups to control solutions with low and high concentrations

Контрольный раствор	Сироп	Результаты измерения уровней глюкозы					Количество тестов с завышенным результатом
		1	2	3	4	5	
Низкой концентрации «L» (2,0–2,7 ммоль/л)	Ибупрофен						5/5
	Нурофен						5/5
	Парацетамол						5/5
Высокой концентрации «H» (18,0–23,4 ммоль/л)	Ибупрофен						5/5
	Нурофен						5/5
	Парацетамол						5/5

- **Таблица 4.** Результаты измерения уровней глюкозы при добавлении сиропов и растворов препаратов для лечения кашля к контрольным растворам низкой и высокой концентрации
- **Table 4.** Results of measurement of blood glucose levels when adding antitussive solutions and syrups to control solutions with low and high concentrations

Контрольный раствор	Сироп или раствор	Результаты измерения уровней глюкозы					Количество тестов с завышенным результатом
		1	2	3	4	5	
Низкой концентрации «L» (2,0–2,7 ммоль/л)	Лазолван, раствор						0/5
	Лазолван, сироп						0/5
	Бромгексин, раствор						1/5
	Бромгексин, сироп						1/5
Высокой концентрации «H» (18,0–23,4 ммоль/л)	Лазолван, раствор						0/5
	Лазолван, сироп						2/5
	Бромгексин, раствор						1/5
	Бромгексин, сироп						0/5

масштабные исследования по тестированию интерференции при применении глюкометров в реальной клинической практике на фоне приема различных лекарственных средств пациентами с СД [11, 12]. Обсуждается разработка нового протокола тестирования интерференции для глюкометров [13] и специального протокола для систем НМГ [14, 15].

Основные принципы лечения интеркуррентного заболевания у пациента с СД включают обучение пациента и его семьи алгоритму действий в период болезни, увеличение частоты самоконтроля глюкозы, мониторинг кетонов, поддержание водно-электролитного баланса, продолжение и коррекцию инсулинотерапии, а главное – терапию заболевания, вызвавшего ухудшение состояния. Для облегчения боли и купирования лихорадки рекомендуется использовать парацетамол и ибупрофен, однако следует учитывать данные о влиянии лекарственного препарата на точность определения глюкозы [3].

И парацетамол, и ибупрофен входят в список веществ, которые могут присутствовать в крови и для которых была продемонстрирована интерференция с одной или несколькими методиками измерения глюкозы<sup>2</sup>. Существуют данные о погрешностях в определении глюкозы при приеме парацетамола некоторыми современными глюкометрами [16] и системами НМГ, использовавшимися около 10 лет назад [17, 18], а также об отсутствии интерференции в более поздних модификациях [19].

Согласно информации в листке-вкладыше к использованному нами тест-полоскам Контур Плюс, парацетамол и ибупрофен не влияют на точность определения глюкозы, однако какая-либо информация об интерферирующем эффекте перечисленных в табл. 1, 2 вспомогательных веществ отсутствует<sup>3</sup>.

В результате тестирования образцов антипиретиков мы получили ожидаемое увеличение значения глюкозы при добавлении к КР образца сахаросодержащего сиропа парацетамола, однако аналогичное изменение было зафиксировано в образцах с сиропами ибупрофена и нурофена, не содержащими сахарозу и глюкозу. Полученные результаты свидетельствуют об интерференции вспомогательных веществ, входящих в состав данных сиропов.

На основании сопоставления списков ингредиентов (табл. 1, 2) мы предполагаем, что интерференцию может вызывать глицерол, входящий в состав сиропов всех трех антипиретиков и лазолвана: при тестировании всех этих образцов было зафиксировано увеличение значения глюкозы (табл. 3, 4). Данная версия нуждается в дальнейшем изучении.

<sup>2</sup> ГОСТ Р ИСО 15197-2015. Тест-системы для диагностики in vitro. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200120137>.  
<sup>3</sup> Листок-вкладыш. Тест-полоски для измерения уровня глюкозы в крови Contour Plus (Контур Плюс). 2019.

Идентичный перечень вспомогательных веществ в растворах лазолвана и бромгексина и разный эффект на уровень глюкозы по данным глюкометра позволяет предположить наличие интерферирующего эффекта действующего вещества – бромгексина гидрохлорида. Данная версия также требует изучения. Нам не удалось найти литературного подтверждения этому предположению. Среди препаратов, применяемых при кашле, влияние на точность работы глюкометра было задокументировано только для ацетилцистеина [20].

При присоединении интеркуррентных заболеваний пациентам с СД рекомендуется придерживаться целевых значений 3,9–10,0 ммоль/л [3]. Следует избегать не только высоких значений гликемии из-за риска развития кетоацидоза, но и низких – в связи с опасностью клинически значимых ошибок в определении гликемии вследствие интерферирующего влияния различных компонентов лекарственных препаратов.

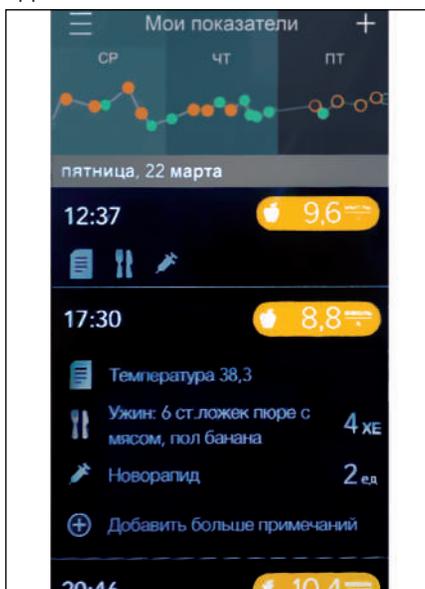
## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

На рис. 1 представлена фотография экрана мобильного телефона с открытой страницей мобильного приложения в день манифестации интеркуррентного заболевания, на рис. 2 – дневник пациентки 15 лет с СД 1-го типа, постоянно использующей глюкометр Контур Плюс Уан.

Пациентка внесла 22 марта в заметки информацию о подъеме температуры, приеме пищи и дозе инсулина (рис. 1). В этот день отмечен больший по сравнению со следующими днями процент значений гликемии, превышающий индивидуальные целевые значения. Однако все показатели соответствуют «расширенному» целевому диапазону, рекомендованному для периода болезни (3,9–10,0 ммоль/л [3]).

● **Рисунок 1.** Фото экрана мобильного телефона с мобильным приложением Контур Диабитис

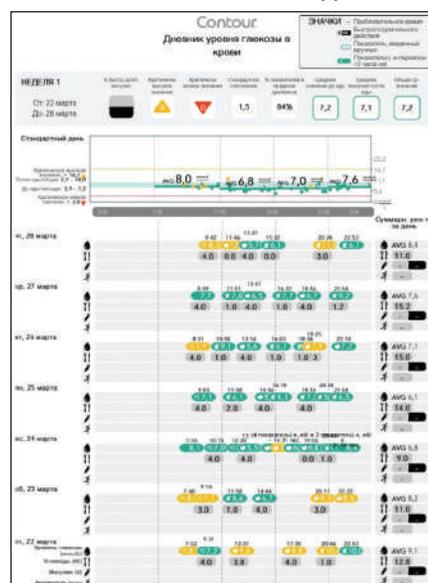
● **Figure 1.** A mobile phone screen photo showing the Contour Diabetes mobile application



В мобильном приложении 22 марта пациентка внесла заметки о повышении температуры, количестве съеденных углеводов и дозе инсулина.

● **Рисунок 2.** Дневник пациентки, сформированный мобильным приложением Контур Диабитис

● **Figure 2.** Patient's diary generated by the Contour Diabetes mobile application



В распечатке дневника пациентки 22 марта указано 6 показателей измерения глюкозы (значения, превышающие целевые, окрашены в желтый цвет, соответствующие целевым – в зеленый), а также количество углеводов в хлебных единицах (1 хлебная единица соответствует 10 г углеводов).

Благодаря повторным измерениям гликемии и правильным действиям по коррекции инсулинотерапии пациентке удалось избежать развития острых осложнений СД в период присоединения интеркуррентного заболевания. Нормализация состояния отмечена через 2 дня, о чем свидетельствуют окрашенные преимущественно в зеленый цвет значения гликемии, начиная с 24 марта (рис. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с СД следует избегать использования лекарственных препаратов в форме сиропов, даже если они не содержат глюкозу и сахарозу, т. к. входящие в состав

сиропа вспомогательные вещества могут ложно завышать значения гликемии, определяемые глюкометром. Наши результаты позволяют предположить, что использование растворов более безопасно.

Кроме того, некоторые лекарственные вещества также могут исказить результаты измерения глюкозы в крови. Именно поэтому во время интеркуррентных заболеваний следует тщательно контролировать показатели глюкозы крови, стараться избегать не только высоких, но и низких значений гликемии.



Поступила / Received 01.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.05.2025

Принята в печать / Accepted 25.05.2025

## Список литературы / References

- Dye AM, Alemzadeh R, Wang J, Tolley EA, Lahoti A. Intensive sick day rules to prevent recurrent diabetic ketoacidosis – An intervention that exemplifies health disparities. *J Natl Med Assoc.* 2022;114(1):30–37. <https://doi.org/10.1016/j.jnma.2021.10.001>.
- Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol.* 2020;93(4):390–393. <https://doi.org/10.1111/cen.14288>.
- Phelan H, Hanas R, Hofer SE, James S, Landry A, Lee W et al. Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(7):912–925. <https://doi.org/10.1111/pedi.13415>.
- Conti M, Meneghini E, Fumagalli G, Guidoni F, Bertuzzi F, Pintaudi B. Severe hypoglycemia caused by hydroxyurea interference on continuous glucose sensor integrated with advanced hybrid closed-loop system: a case report. *Acta Diabetol.* 2023;60(12):1749–1752. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02166-0>.
- Витебская АВ, Телегина КП. Влияние растворов антисептиков на точность определения концентрации глюкозы с помощью глюкометра. *Медицинский совет.* 2024;18(19):126–130. <https://doi.org/10.21518/ms2024-431>.  
Vitebskaya AV, Telegina KP. The effect of antiseptic solutions on the accuracy in blood glucose measurement using a personal glucose meter. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(19):126–130. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-431>.
- Tseng YW, Jiang JF, Hwang WL, Er TK. Interference of Blood Glucose Testing by an Increase in Serum IgM Levels. *Clin Lab.* 2023;69(2). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2022.220616>.
- Hauss O, Hinzmann R, Huffman B. Drug Interference in Self-Monitoring of Blood Glucose and the Impact on Patient Safety: We Can Only Guard Against What We Are Looking for. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(3):727–732. <https://doi.org/10.1177/19322968221140420>.
- Ten Berge D, Muller W, Beishuizen A, Cornet AD, Slingerland R, Krabbe J. Significant interference on specific point-of-care glucose measurements due to high dose of intravenous vitamin C therapy in critically ill patients. *Clin Chem Lab Med.* 2020;59(5):e197–e199. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-1445>.
- Katzman BM, Kelley BR, Deobald GR, Myhre NK, Agger SA, Karon BS. Unintended Consequence of High-Dose Vitamin C Therapy for an Oncology Patient: Evaluation of Ascorbic Acid Interference With Three Hospital-Use Glucose Meters. *J Diabetes Sci Technol.* 2021;15(4):897–900. <https://doi.org/10.1177/1932296820932186>.
- Mills K, Roetschke J. Patients With SGLT2 Inhibitor Therapy Can Reliably Measure Their Blood Glucose Without Interference Issues When Up-to-Date Potentiometric and Amperometric Blood Glucose Measurement Systems Are Used. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(1):261–263. <https://doi.org/10.1177/19322968211050370>.
- Phillips S, Setford S, Grady M, Liu Z, Cameron H. Post-Market Surveillance of a Blood Glucose Test Strip Demonstrates No Evidence of Interference on Clinical Accuracy in a Large Cohort of People with Type 1 or Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(1):141–151. <https://doi.org/10.1177/19322968211042352>.
- Pfützner A, Kalasauske D, Hanna M, Sachsenheimer D, Raab G, Weissenbacher S, Thomé N. System Accuracy and Interference Evaluation of a New Glucose Dehydrogenase-Based Blood Glucose Meter for Patient Self-Testing. *J Diabetes Sci Technol.* 2025;19(2):431–435. <https://doi.org/10.1177/19322968231201862>.
- Krouwer JS. Traditional Interference Experiments vs. Method Comparison Interference Experiments. *J Diabetes Sci Technol.* 2023;17(2):517–520. <https://doi.org/10.1177/19322968211059548>.
- Pfützner A, Jensch H, Cardinal C, Srikanthamoorthy G, Riehn E, Thomé N. Laboratory Protocol and Pilot Results for Dynamic Interference Testing of Continuous Glucose Monitoring Sensors. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;18(1):59–65. <https://doi.org/10.1177/19322968221095573>.
- Bellido V, Freckman G, Pérez A, Galindo RJ. Accuracy and Potential Interferences of Continuous Glucose Monitoring Sensors in the Hospital. *Endocr Pract.* 2023;29(11):919–927. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.007>.
- Chenoweth JA, Dang LT, Gao G, Tran NK. Acetaminophen interference with Nova StatStrip® Glucose Meter: case report with bench top confirmation. *Clin Toxicol.* 2020;58(11):1067–1070. <https://doi.org/10.1080/15563650.2020.1732404>.
- Basu A, Veetil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(Suppl. 2):S243–S247. <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0410>.
- Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, Ly T, Messer L, Clinton P et al. Effect of Acetaminophen on CGM Glucose in an Outpatient Setting. *Diabetes Care.* 2015;38(10):e158–e159. <https://doi.org/10.2337/dc15-1096>.
- Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, Price D, Baló AK. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol.* 2018;12(2):393–396. <https://doi.org/10.1177/1932296818755797>.
- Lyon ME, Lyon AW. N-Acetylcysteine Interference with a Glucose Dehydrogenase Linked Glucose Meter. *J Diabetes Sci Technol.* 2022;16(5):1114–1119. <https://doi.org/10.1177/1932296821999416>.

### 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:

**Витебская Алиса Витальевна**, 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. Трубецкая, д. 8, стр. 2; [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)

**Оганисян Татьяна Артаковна**, студент Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Information about authors:

**Alisa V. Vitebskaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; [dr.vitebskaya@gmail.com](mailto:dr.vitebskaya@gmail.com)  
**Tatiana A. Oganisian**, Student of Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

# Питание ребенка как фактор, регулирующий взаимодействие оси «микробиота – кишечник – мозг»

**И.Н. Захарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

**Я.В. Оробинская**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

**В.Д. Чурилова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

**Е.С. Киселева**<sup>2</sup>, e.kiseleva@mamako.ru

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

<sup>2</sup> ООО «СвитМилк»; 127247, Россия, Москва, Дмитровское ш., д. 100, стр. 2, оф. 3298

## Резюме

Микробиом кишечника играет центральную роль в развивающемся организме, являясь основополагающей частью двусторонних функциональных осей. Существует перекрестное взаимодействие между составом микробиома кишечника и развитием иммунной системы, метаболизмом, нейрогенезом, целостностью желудочно-кишечного тракта и многими другими процессами. Активно обсуждаются механизмы, посредством которых осуществляется данное влияние. Было обнаружено, что микробиота кишечника взаимодействует с мозгом через ось «микробиота – кишечник – мозг», регулируя различные физиологические процессы. Считается, что микробиота кишечника регулирует развитие нервной системы по 3 направлениям: иммунный путь, нейронный путь и эндокринно-системный путь, которые пересекаются и взаимодействуют друг с другом. Кишечный микробиом – динамически видоизменяющаяся система, паттерн развития которой имеет определенные закономерности. В период внутриутробного развития формирование микробиома происходит параллельно со сложным, генетически детерминированным процессом нейротогенеза. Новые исследования подтверждают активное влияние микробиома кишечника и его метаболитов на нервно-психическое развитие детей. Однако гомеостаз в системе «микробиота – кишечник – мозг» может быть нарушен, что повышает риск развития нейропсихических расстройств, включая расстройства аутистического спектра, синдром дефицита внимания и гиперактивности. На разнообразие и численность бактериальной колонизации оказывают влияние ряд факторов, в том числе питание младенца. Справедливо большое внимание уделяется роли конкретных питательных веществ в развитии нервной системы детей раннего возраста. Своевременная дотация критически важных компонентов пищи является основанием для разработки подходов, обеспечивающих профилактику целого ряда заболеваний нервной системы. Учитывая тот факт, что показатели грудного вскармливания все еще остаются ниже желаемых значений, необходимо уделить особое внимание компонентам искусственных смесей, влияющих на здоровье младенцев.

**Ключевые слова:** арахидоновая кислота, грудное вскармливание, центральная нервная система, когнитивное развитие, короткоцепочечные жирные кислоты, лютеин, микробиота, докозагексаеновая кислота

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Оробинская Я.В., Чурилова В.Д., Киселева Е.С. Питание ребенка как фактор, регулирующий взаимодействие оси «микробиота – кишечник – мозг». *Медицинский совет.* 2025;19(11):100–113. <https://doi.org/10.21518/ms2025-250>.

**Конфликт интересов:** Е.С. Киселева является сотрудником ООО «СвитМилк». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Child nutrition as a factor regulating microbiota-gut-brain interactions

**Irina N. Zakharova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

**Yana V. Orobinskaya**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

**Viktoriya D. Churilova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

**Elena S. Kiseleva**<sup>2</sup>, e.kiseleva@mamako.ru

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

<sup>2</sup> SweetMilk LLC; 100, Bldg. 2, Dmitrovskoye Shosse, of. 3298, Moscow, 127247, Russia

## Abstract

The gut microbiome plays a key role in the developing body, being a crucial component of bidirectional functional axes. There is a cross-talk between the gut microbiota composition and immune system development, metabolism, neurogenesis, gastrointestinal integrity and many other processes. The mechanisms whereby this influence is exerted are actively discussed. The gut microbiota has been found to interact with the brain through the microbiota-gut-brain axis, regulating various physiological processes. The gut microbiota is considered to regulate neurodevelopment through three pathways: the immune pathway, the neuronal pathway, and the endocrine-systemic pathway, which overlap and cross-talk with each

other. The gut microbiome is a system which undergoes dynamic changes, which pattern has certain regularities. During fetal development, the microbiome progresses over time in parallel with the complex, genetically determined process of neurogenesis. New studies confirm the active impact of the intestinal microbiome and its metabolites on the neuropsychic development of children. However, homeostasis within microbiota-gut-brain system can be disrupted, which increases the risk of developing neuropsychiatric disorders, including autism spectrum disorders, and attention deficit hyperactivity disorder. The diversity and abundance of bacterial colonization are influenced by a number of factors, including infant nutrition. More emphasis has been rightly placed on the role of specific nutrients in the neurodevelopment of young children. Timely supplementation of critically important food components serves as a basis for developing approaches that ensure the prevention of a whole range of nervous system diseases. Given that breastfeeding rates are still below desirable levels, special attention should be paid to the infant formula components that affect infant health.

**Keywords:** arachidonic acid, breastfeeding, central nervous system, cognitive development, short-chain fatty acids, lutein, microbiota, docosahexaenoic acid

**For citation:** Zakharova IN, Orobinskaya YaV, Churilova VD, Kiseleva ES. Child nutrition as a factor regulating microbiota-gut-brain interactions. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):100–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-250>.

**Conflict of interest:** Elena S. Kiseleva is a SweetMilk LLC employee. The remaining authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Микробное сообщество человека играет важную роль в формировании его иммунной системы, обменных процессов и здоровья в целом. Особенно значима эта роль в ранние периоды жизни, когда происходит закладка микробиома, который далее развивается и адаптируется в зависимости от различных факторов окружающей среды и внутреннего состояния организма.

## ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ МИКРОБИОМА У МЛАДЕНЦА

Кишечный микробиом включает более 35 000 видов бактерий, преимущественно представленных типами *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [1]. В течение многих лет существовало мнение, что внутриутробная среда плода является стерильной, а первичная крупномасштабная микробная колонизация новорожденных происходит уже в процессе рождения, когда ребенок «засеивается» микробиотой матери [2]. Однако современные исследования указывают на то, что колонизация и формирование микробиоты может начаться еще внутриутробно, в процессе развития плода. А ее значимые трансформации могут зависеть от более ранних изменений в организме матери, возникающих во время беременности или даже до ее начала [3]. В настоящее время подтверждено наличие микробной колонизации плаценты, амниотической жидкости и пуповины. Также установлено, что внутриутробный микробиом у беременных состоит из 3 типов: *Proteobacteria*, *Firmicutes* и *Bacteroidetes* [4–7]. Эти открытия дают четкое представление о возможности пренатальной передачи микробов от матери к плоду. Однако помимо внутриутробной колонизации, формирование микробиоты кишечника новорожденных существенно зависит от микробной среды, присутствующей в промежности и влагалище матери во время вагинальных родов [8]. Также не стоит забывать и о влиянии различных факторов, включая пренатальное воздействие антибиотиков, тип родов, антибиотикотерапия после рождения, питание (грудное вскармливание (ГВ) или

искусственное), введение твердой пищи, а также влияние окружающей среды (географическое положение и климатические условия) [9, 10]. Младенец, родившийся естественным путем, обычно подвергается колонизации влагалищным микробиомом матери, включая *Lactobacillus*, *Prevotella* и *Sneathia spp.* [11]. Влияние материнских микроорганизмов нарушается при кесаревом сечении (КС) [12]. Младенцы, рожденные с помощью КС, имеют колонизацию, более соответствующую материнской коже и микробам полости рта, например *Enterobacter hormaechei*, *E. cancerogenus*, *H. aegyptius*, *H. Influenza*, *H. haemolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *S. lugdunensis* и *S. aureus*, *Streptococcus australis*, и *Veillonella dispar* и *V. Parvula* [13]. Далее, в первые годы жизни младенца, микробиом становится все более сложным, а к 3 годам склонен приближаться к образцам взрослых, что подчеркивает его динамичный процесс развития [14]. У детей, рожденных посредством КС, обнаруживаются изменения и позднее. Так, в возрасте 7 лет дети, рожденные естественным путем, демонстрировали более высокий уровень *Clostridium* по сравнению с их сверстниками, рожденными через КС [15].

Дополнительными факторами, которые усугубляют влияние КС на развитие микробиоты, являются использование антибиотиков как для матери, так и для новорожденного. Эти препараты обычно назначают во время операции с целью предотвращения инфекций, в результате чего тысячи младенцев подвергаются перинатальному воздействию антибиотиков, что может оказывать длительное негативное влияние на формирование их микробиомов [16]. Влияние антибиотиков на микробиом младенцев зачастую проявляется в его более ограниченном развитии по сравнению с детьми, не подвергавшимися их воздействию. Такое нарушение микробиоты связано с повышенным риском возникновения различных проблем в будущем, таких как ожирение, астма и аллергические реакции [17, 18]. В исследовании М.В. Azad et al. было установлено, что у младенцев, чьи матери получали антибиотикотерапию во время родов, отмечался более низкий уровень бактерий из группы *Bacteroidetes* [19]. У младенцев, получавших антибиотики при рождении, также наблюдалось увеличение

количества факультативных анаэробов, в основном *Enterobacteriaceae*, и уменьшение количества *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Clostridium* по сравнению с младенцами, не получавшими антибиотики [20]. При краткосрочном ( $\leq 3$  дня) применении антибиотиков у недоношенных детей, родившихся посредством КС, наблюдалось снижение уровней *Bifidobacterium*, которое сохранялось до 3-й нед. жизни. В случаях более длительного лечения ( $\geq 5$  дней) снижение *Bifidobacterium* оставалось заметным и сохранялось до 6-й нед. постнатального периода. К тому же у всех младенцев выявлялся доминирующий по количеству *Enterococcus*, что и было причиной задержки колонизации *Bifidobacterium* [21]. Даже те младенцы, которые получали антибиотикотерапию в более поздние сроки (после 3 мес. жизни), показывали снижение общего количества *Bifidobacterium* и *Staphylococcus* в возрасте 6 мес., что еще раз подчеркивает важность первых месяцев жизни [22].

Стоит отметить, что КС остается не самым благоприятным аспектом и для начала ГВ. Первые часы после рождения являются решающими для установления тесной связи между матерью и малышом, а также для успешного начала ГВ. Оперативное вмешательство влияет на этот важнейший процесс, затрудняя сосание новорожденного, задерживая наступление лактации и нарушая гармонию взаимодействия между матерью и ребенком даже в долгосрочной перспективе [23].

## ВЛИЯНИЕ КОМПОНЕНТОВ ГРУДНОГО МОЛОКА НА ФОРМИРОВАНИЕ МИКРОБИОТЫ

С точки зрения эволюции и питания, исключительно ГВ в течение первых 6 мес. жизни с продолжительностью до 1–2 лет считается золотым стандартом питания детей. Состав грудного молока (ГМ) разработан природой таким образом, чтобы лучше удовлетворять биологические и психологические потребности младенца. Оно содержит множество биоактивных молекул, которые защищают новорожденных от инфекций и способствуют созреванию иммунной системы [24, 25]. ГМ также содержит живые микробы, которые могут влиять на состав микробиома кишечника [26]. Собственная микробиота ГМ зависит от многих динамических факторов, включая метод кормления (например, непосредственно из груди или из бутылочки), стадию лактации, ИМТ кормящей женщины, способ родов, пол ребенка и географическое положение [27]. ГМ содержит микробы, включая несколько таксонов, которые населяют кишечник младенца в раннем возрасте (например, *Bifidobacterium* и *Streptococcus*) [28]. Разнообразие и количество микробов ГМ меняются со временем, а учитывая, что некоторые таксоны являются общими

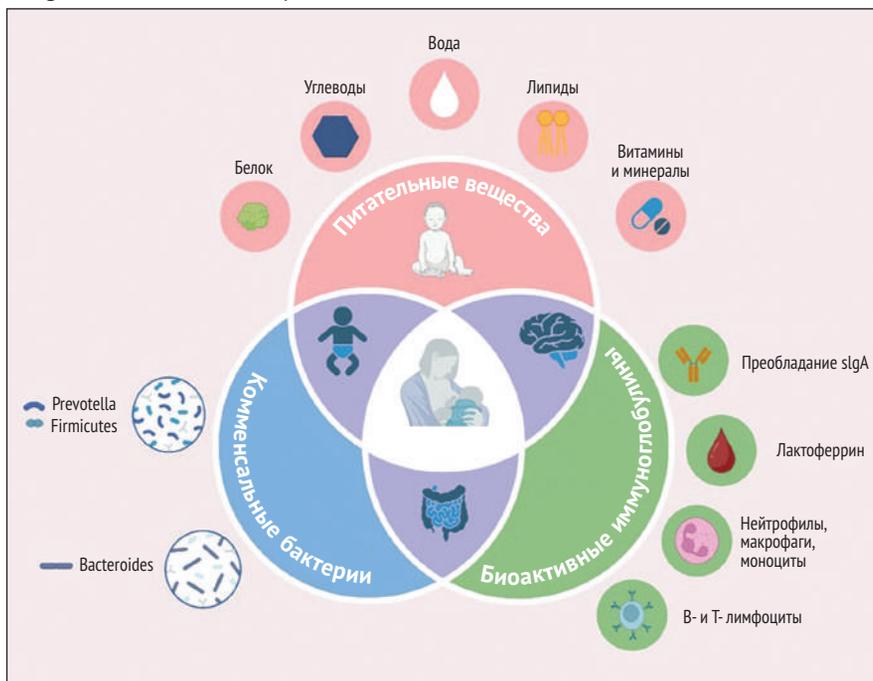
для ГМ и детских фекалий доказано, что микробиота молока способствует колонизации кишечника младенцев [29].

В течение периода лактации состав ГМ претерпевает значительные изменения, переходя от молозива к зрелому молоку. Молозиво, отличающееся по составу и консистенции, и является первым питанием новорожденного. Оно насыщено сывороточными белками и микроэлементами, однако содержит меньше лактозы, жиров и некоторых витаминов [30]. Питательные компоненты зрелого ГМ можно разделить на макронутриенты (белок – 0,8–0,9%; жир – 3–5%; 6,9–7,2% углеводов в пересчете на лактозу) и микроэлементы (витамины и минералы – 0,2%) [31, 32] (рис. 1). ГМ содержит необходимые питательные вещества, биоактивные соединения и полезные бактерии, которые способствуют росту и развитию ребенка, а также укреплению иммунной системы. К преимуществам ГВ относятся защита от патогенов, укрепление иммунитета, полноценное питание, содействие заселению кишечника и снижение частоты желудочно-кишечных заболеваний.

Наиболее распространенными белками в ГМ являются казеин, лактоферрин,  $\alpha$ -лактальбумин, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А (IgA) и сывороточный альбумин [33]. Для формирования микробиоты наиболее важной и изученной функцией лактоферрина является связывание железа с высокой аффинностью, что делает его недоступным для бактерий в кишечнике, которым железо необходимо для роста. Это бактерицидное действие было продемонстрировано для многих бактерий, в том числе *Streptococcus spp.* и *Vibrio spp.* [34]. Секреторный IgA в равной степени может способствовать колонизации определенных бактерий, выступая в качестве источника углеводов. Он поддерживает стабильную колонизацию *Bacteroides* в отдельной нише слизистой оболочки посредством регуляции общего

● **Рисунок 1.** Состав грудного молока и связанные с ним преимущества. Создано при помощи BioRender.com

● **Figure 1.** Human milk composition and associated benefits. Created with BioRender.com



колонирующего фактора, который усиливает покрытие sIgA и повышает адгезию этих бактерий к эпителию. В совокупности это говорит о том, что IgA регулирует рост здорового микробиома в кишечнике, способствуя росту облигатных анаэробов, таких как *Bacteroides* и *Firmicutes*, и ограничивая рост воспалительных факультативных анаэробов, таких как *Enterobacteriaceae* [35]. IgG, полученный с молока матери, также играет важную роль в защите от кишечных инфекций. Как показано на мышинной модели, специфический к *Enterobacteriaceae* IgG в ГМ является решающим фактором для защиты новорожденных от кишечных инфекций, вызываемых *Citrobacter rodentium* и *Enterotoxigenic E. coli* [36].

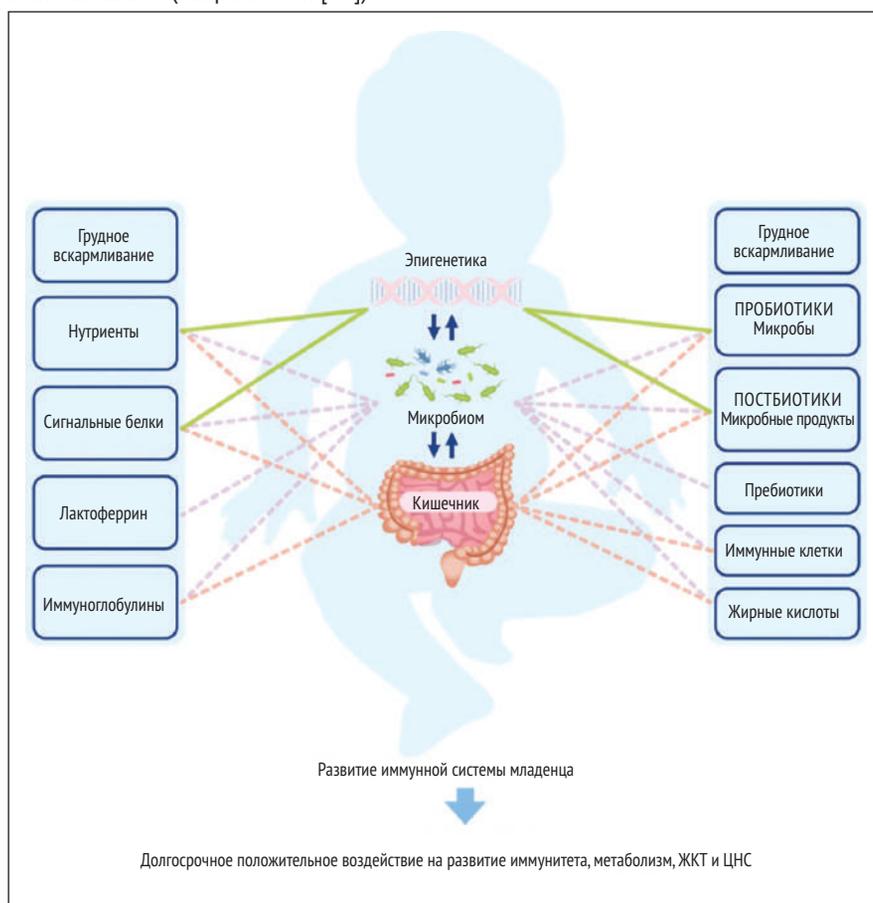
**Липиды** составляют важную часть ГМ и являются основным источником энергии [37]. Жирные кислоты (ЖК) обладают противомикробными свойствами – их амфифильные свойства позволяют им разрушать или изменять мембраны микробных клеток. Действуя как «моющее» средство, они растворяют материалы клеточных мембран или встраиваются в мембрану микробной клетки [38]. Эти механизмы приводят к ингибированию роста микроорганизмов, таких как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Escherichia* и *Clostridium* [39]. Эти данные свидетельствуют о том, что ЖК из ГМ могут способствовать регуляции роста микроорганизмов в кишечнике [40].

**Лактоза** является основным углеводом в молоке, и, хотя в молозиве ее относительно мало, она быстро увеличивается и остается постоянной на протяжении всей лактации [41].

**Олигосахариды грудного молока** (ОГМ) – важнейший фактор для правильного формирования микробиоты. Они, хотя и являются неперевариваемыми для младенцев, являются третьим по количеству компонентом ГМ после лактозы и липидов, которые питают бактериальные сообщества в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) младенцев [42]. По сути ОГМ считаются пребиотическими агентами, которые служат метаболическими субстратами, стимулирующими рост полезных микроорганизмов в микробиоме кишечника младенцев. Сообщалось, что ОГМ, помимо стимулирования роста комменсальных бактерий, предотвращают адгезию патогена к эпителию кишечника благодаря тому, что служат приманкой для растворимых гликановых рецепторов. Ряд исследований показал, что они играют важную роль в предотвращении инфекций ЖКТ и дыхательных путей у детей [43]. Полезные для здоровья микроорганизмы, такие как *Bifidobacterium*, адаптированы для использования ОГМ, ограничивая при этом рост потенциально вредных

бактерий [44]. Совсем недавно было доказано, что некоторые ОГМ обладают противомикробными и противобиопленочными свойствами в отношении *Streptococcus group B*. А самый изученный фукозиллированный олигосахарид 2'-фукозиллактоза (2'-FL) связан не только с влиянием на формирование микробиоты, но и с влиянием на когнитивное развитие младенцев. Недавние данные наблюдений за младенцами, находящимися на ГВ, предполагают, что 2'-FL связана с развитием синапсов у младенцев в возрасте 1 мес. и когнитивными и моторными показателями в возрасте 6 мес. и старше [45, 46]. Поэтому можно сделать вывод, что состав кишечной микробиоты в период «критического окна» онтогенеза влияет на процессы синаптогенеза в головном мозге. Отсутствие микробов-комменсалов в микробиоте человека приводит к гистопатологическим, поведенческим и когнитивным расстройствам [47]. Выработка микробных метаболитов – основной механизм, через который кишечный микробиом влияет на развитие когнитивной функции младенца [48]. Короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), такие как ацетат, бутират, пропионат, играют важную роль в нейроэндокринной регуляции. Проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), они поглощаются мозгом, а также взаимодействуют с астроцитами, микроглией и нейронами, влияя на когнитивное развитие и формирование памяти (рис. 2) [49].

- **Рисунок 2.** Потенциальные пути, через которые короткоцепочечные жирные кислоты влияют на связь между кишечником и мозгом (адаптировано из [49])
- **Figure 2.** Potential pathways whereby short-chain fatty acids influence gut-brain communication (adapted from [49])



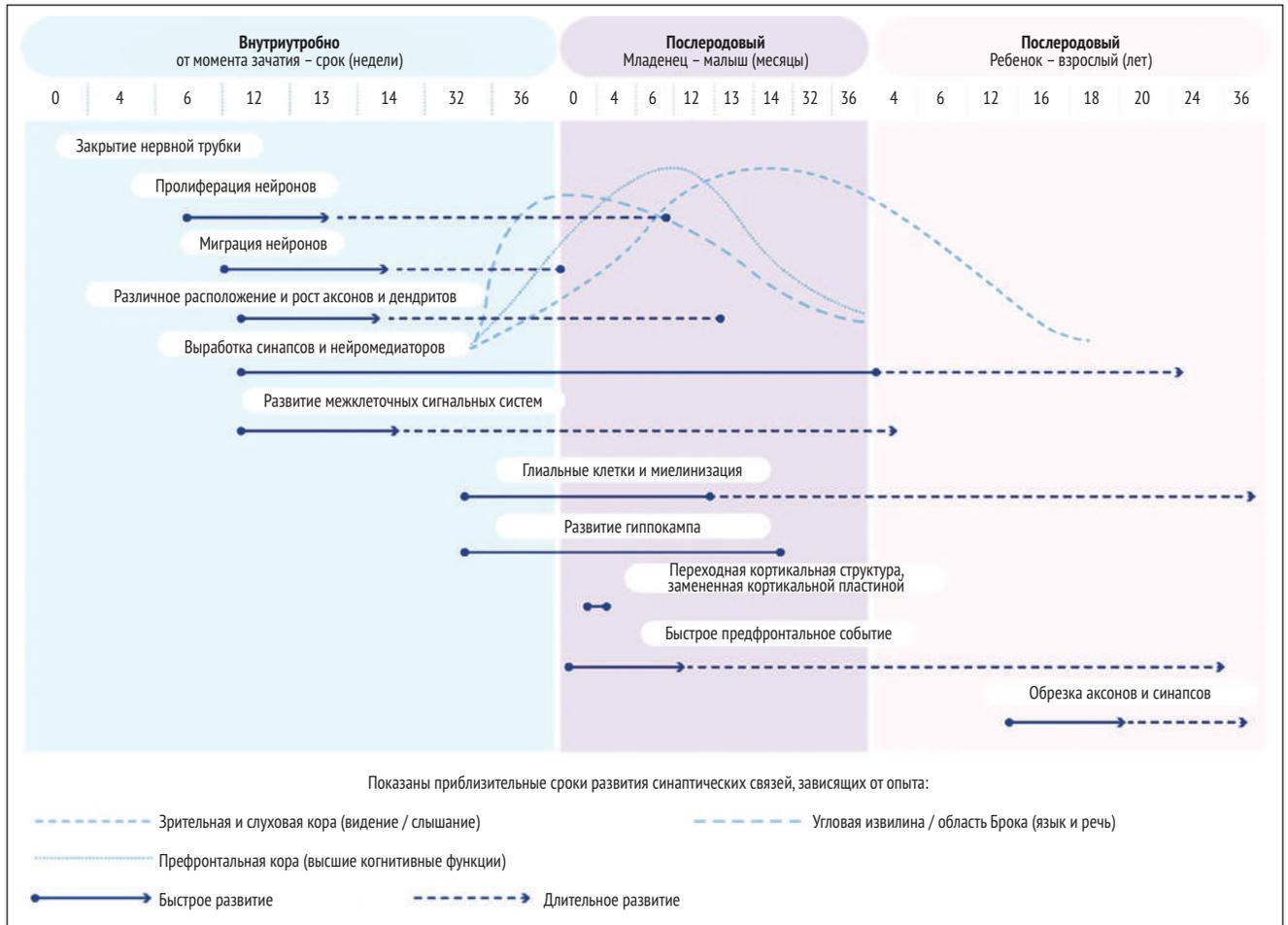
Кишечная микробиота продуцирует метаболиты, которые идентифицированы как ключевые регуляторы передачи сигналов между кишечником и мозгом. Например, *L. Rhamnosus* и *B. longum* могут продуцировать  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК) и нейротрофический фактор головного мозга. *Parabacteroides*, *Eubacterium* и *Bifidobacterium* также синтезируют ГАМК. *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Clostridia* вырабатывают серотонин. *L. reuteri* повышает уровень окситоцина в мозге, модулирует социальное поведение [50, 51]. Большинство представителей *Bacteroides* обеспечивают синтез необходимых для нейрогенеза витаминов группы В (В6 и В7), фолиевой и липоевой кислот, а *Klebsiella* связана с воспалительными реакциями и повреждением нервных клеток, что может быть ассоциировано с когнитивными нарушениями [51].

Сам **нейроонтогенез** представляет собой сложный, генетически детерминированный процесс, начинающийся антенатально, а именно на 4-й нед. беременности, когда происходит закрытие нервной трубки – эмбрионального зачатка всей нервной системы (рис. 3) [52]. С 6-й нед. внутриутробного развития начинается пролиферация нейронов перивентрикулярной области мозга, их радиальная миграция в область наружной части стенок желудочков, которая впоследствии превращается

в кору больших полушарий [53]. Миграция нейронов к местам своего назначения и целенаправленность синаптогенеза осуществляется благодаря химическому тропизму нейронов к клеткам-мишеням. Параллельно происходит нейрональная дифференциация – сложный процесс, включающий дендритный спраунинг (образование межнейронной сети за счет арборизации – древовидного разветвления дендритов нейронов, позволяющее им создавать больше синаптических связей), миелинизацию нервных волокон, синтез нейротрансмиттеров, а также образование внутриклеточных сигнальных систем [54]. Вышеописанные преобразования начинаются антенатально и продолжаются в течение нескольких лет постнатальной жизни. Известно, что синаптогенез происходит в течение всей жизни [52], но максимальная интенсивность формирования межнейронных связей приходится на первые 10–15 лет [53]. Поддержание баланса между двумя противоположными процессами – синаптическим прунингом (удаление избыточных нейронных связей) и чрезмерным синаптогенезом является важным условием для правильного и эффективного функционирования коры головного мозга. Обрезка аксонов и элиминация синапсов обычно осуществляется между началом полового созревания и ранней взрослой жизнью [52]. Наиболее активно

● **Рисунок 3.** Схема онтогенеза центральной нервной системы (адаптировано из [55])

● **Figure 3.** Schematic representation of ontogenesis of the human central nervous system (adapted from [55])



миелинизация нервных волокон происходит в период между вторым триместром беременности и первым годом жизни, продолжаясь вплоть до 40 лет [55].

Процесс формирования основных структур мозга осуществляется поэтапно и обусловлен закономерностями онтогенеза. Ранний постнатальный период характеризуется воздействием на организм целого ряда внешних факторов, включая мощный поток афферентной информации (зрительные, слуховые, тактильные стимулы). Соответственно, для подготовки к существованию в новых условиях требуется достижение функциональной зрелости целого ряда структур мозга, таких как средний мозг, ядра черепных нервов и нейроны ретикулярной формации. В дальнейшем происходит формирование нейронов таламуса и гипоталамуса, завершается развитие древней коры мозга. Принципиальным моментом кортикогенеза является образование зачатка коры – кортикальной пластинки, поскольку данная структура определяет больший процент конечного мозга (telencephalon) [56].

Развитие мозга интенсивно протекает в течение первых 2 лет жизни, когда достигается максимальная активность нейроонтогенеза гиппокампа, зрительной и слуховой коры. Нейрогенез гиппокампа начинается в середине беременности и продолжается до 18 мес. после рождения. Гиппокамп является одной из областей мозга, наряду с префронтальной областью коры и подкорковыми ядрами, обеспечивающих высшие когнитивные функции. В частности, гиппокамп отвечает за распознавание лиц, консолидацию памяти, обеспечивает пространственную память и участвует в формировании эмоций. Префронтальная кора головного мозга наиболее активно развивается в течение первого полугодия жизни и данный процесс продолжается на третьем десятилетии [57]. Данная область является критически важной, поскольку определяет высшие когнитивные

функции – внимание, многозадачность, принятие решений, социальные взаимодействия. Также установлено, что в течение первого года жизни активно происходит нейрогенез области Вернике, что способствует развитию навыков восприятия и понимания как устной, так и письменной речи.

Онтогенез органов пищеварения начинается с формирования кишечной трубки в период бластогенеза, за которым следует органогенез, предполагающий дифференцировку отделов ЖКТ. Заключительным этапом является образование органоспецифических тканей и клеток в период гистогенеза. Схема онтогенеза ЖКТ первые 10 недель гестации представлена в *таблице* [58].

Особый интерес представляет формирование энтеральной нервной системы (ЭНС), именуемой «кишечным мозгом», поскольку благодаря ее интеграции с «эффекторными» клетками обеспечивается координированная работа пищеварительной системы. Клетки ЭНС возникают из клеток нервного гребня, которые мигрируют в развивающийся ЖКТ, дифференцируются и образуют внутреннюю иннервацию [59]. В исследованиях выявлен ряд генетически детерминированных сигнальных факторов, определяющих развитие ЭНС. Итак, параллельное развитие ЦНС и ЖКТ обусловлено близкими эмбриональными истоками и общими сигнальными путями этих систем.

Таким образом, структурное и функциональное созревание мозга и ЖКТ начинается задолго до рождения, имеет критические периоды развития и обусловлено влиянием ряда факторов, одним из которых является питание. Питание играет решающую роль в обеспечении правильного развития мозга в раннем возрасте, оказывая долговременное и зачастую необратимое влияние на когнитивные функции и психическое здоровье человека на протяжении всей жизни. Большое внимание уделяется роли конкретных питательных веществ в развитии нервной системы детей раннего возраста,

● **Таблица.** Развитие желудочно-кишечного тракта в первые 10 нед. гестации [58]

● **Table.** Development of the gastrointestinal tract during the first 10 weeks of gestation [58]

Признак	Эмбрион, нед.									
	Бластогенез				Органогенез					
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я	9-я	10-я
Двухслойный диск; энтодерма	X									
Желточный мешок; стебель желточного мешка		X								
Трехслойный диск			X							
Раннее моделирование ЖКТ			X							
Передняя, средняя и задняя кишка; респираторный и печеночные зачатки				X						
Цилиндрический эмбрион; трубчатая структура ЖКТ; пуповина					X					
Начало этапа ротации						X				
Ремоделирование, рост, гистогенез; формирование ануса							X	X	X	X
Возвращение кишечника в брюшную полость; окончательная ротация и фиксация										X
Половая дифференцировка промежности										X

поскольку оптимизация вскармливания детей является основой для разработки методов профилактики нейрокогнитивных нарушений.

*Липиды* являются важнейшими источниками незаменимых питательных веществ, таких как полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и сложные липиды [60]. Основные представители ПНЖК – это омега-6 ( $\omega$ -6) и омега-3 ( $\omega$ -3) жирные кислоты. Линолевая  $\omega$ -6 кислота является предшественником арахидоновой кислоты (АК). Из  $\alpha$ -линоленовой  $\omega$ -3 ПНЖК при сложных метаболических превращениях синтезируются эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты.

АК и ДГК – это основные длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты (ДЦ ПНЖК), которые существенно влияют на нервно-психическое развитие младенцев. Данные жирные кислоты являются преобладающими в составе головного мозга, их накопление начинается с 3-го триместра беременности и продолжается до 2 лет жизни ребенка. ДГК и АК в форме фосфолипидов в совокупности составляют около 25% от общего содержания ЖК, следовательно, в большей степени определяют структуру клеточных мембран нейронов [61]. ДЦ ПНЖК являются ключевыми в процессе миелинизации нейронов, изменяя состав строительных блоков, необходимых для производства миелиновой мембраны [62, 63].

Известно, что ДГК повышает уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), который обладает мощным нейропротективным эффектом. В частности, усиливает синаптическую пластичность за счет регуляции активности рецептора тирозинкиназы (Trk B) и активации синаптического белка синапсина-1 – (SYN1). Благодаря данному механизму увеличивается количество синапсов на нейронах гиппокампа, которые регулируют когнитивные процессы [64]. Исследование, проведенное в 2022 г., показало, что добавление в диету  $\omega$ -3 ПНЖК улучшает когнитивные функции вследствие регуляции процессов фосфорилирования [65]. Также ДГК является предшественником биоактивных медиаторов, посредством которых осуществляется активация сигнальных путей, что способствует нейрогенезу и синаптогенезу [66]. Так, нейропротектин D1 (NPD1) ингибирует гибель клеток ганглия, защищает клетки от окислительного стресса и регулирует выработку анти-апоптотических белков [67]. Синаптамид, эндоканнабиноид подобный липидный медиатор, синтезируемый из ДГК в мозге, способствует нейрогенезу и синаптогенезу и оказывает противовоспалительное действие [68]. В дополнение к доказанной роли ДГК в улучшении когнитивных и зрительных функций, недавние исследования выявили синергическое взаимодействие ДГК с фосфатидилсерином (ФС) в процессе передачи сигнала через биологические мембраны, что имеет решающее значение для оптимальной нейронной функции [69]. Доказана роль ДГК в процессе нейровоспаления. Дефицит ДГК увеличивает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [70]. ДЦ ПНЖК также присутствуют в мембранах клеток иммунной системы и действуют через множество

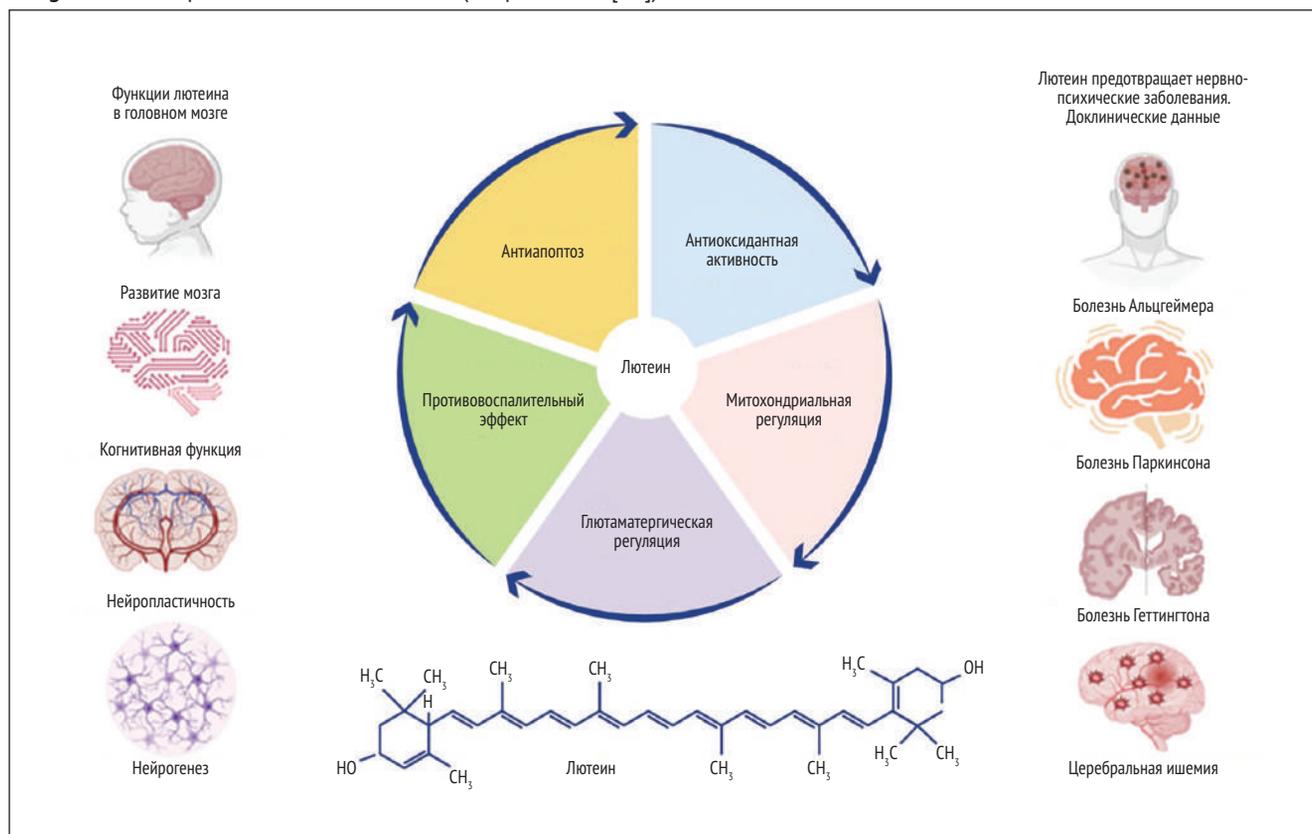
взаимодействующих механизмов, обладая иммуномодулирующими свойствами [71].

АК является незаменимой в течение первых месяцев жизни. Известно, что эндогенный синтез АК является недостаточным, а низкая активность ферментов, обеспечивающих превращение линолевой  $\omega$ -6 кислоты в АК, диктует необходимость дотации данной ДЦ ПНЖК с пищей. АК оказывает колоссальное влияние на развитие мозга, поскольку участвует в формировании нейрональных мембран, обеспечивает синаптическую пластичность и нейрональную регенерацию [72]. Метаболические преобразования АК связаны с окислительным стрессом, т. е. сопровождаются образованием провоспалительных цитокинов, например простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов. Данный факт дает основания для констатации амбивалентности оказываемых АК эффектов. Следовательно, крайне важно поддержание оптимального уровня данной ДЦ ПНЖК с целью минимизации чрезмерного воспалительного ответа. Исследования свидетельствуют о том, что для предотвращения нежелательных последствий, связанных с избыточной продукцией эйкозаноидов, важно правильное соотношение между  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6 ПНЖК в составе детских молочных смесей. Результаты рандомизированных клинических исследований показывают, что наиболее значимые показатели когнитивных функций в долгосрочной перспективе наблюдаются у детей, получавших адаптированную молочную смесь с ДГК и АК в соотношении 1:1. Такой баланс способствует наиболее эффективному развитию мозга и когнитивных функций у ребенка [73].

Одним из важнейших компонентов, влияющих на когнитивное развитие и функцию зрительного анализатора, является лютеин. Лютеин представляет собой органический пигмент группы кислородосодержащих каротиноидов [74]. Для лютеина характерно депонирование в областях с высоким метаболизмом и окислительным стрессом, что предполагает уникальную роль компонента в процессе развития ЦНС. Лютеин наряду с ПНЖК обеспечивает структурную целостность нейрональных мембран, обеспечивает их пластичность, что позволяет судить о нейропротективном эффекте пигмента. Также доказаны антиоксидантные, противовоспалительные, антиапоптотические функции лютеина, реализация которых обусловлена генетически (рис. 4) [75].

Антиоксидантный эффект лютеина обусловлен его способностью нейтрализовать свободные радикалы и уменьшать окислительный стресс в клетках. Лютеин способен поглощать ультрафиолетовое излучение и уменьшать образование реактивных форм кислорода (РФК), которые инициируют повреждение клеточных структур. Чрезвычайно важным является защитное действие лютеина для зрительного анализатора [76]. Лютеин локализуется в центральной части сетчатки – области макулы, где он действует как естественный экран, уменьшая воздействие фотонного излучения и избыточного синего света. Данный механизм приобретает особую актуальность для новорожденных детей, чей зрительный анализатор более уязвим к ультрафиолетовому излучению.

● **Рисунок 4.** Нейропротективные свойства лютеина (адаптировано из [75])  
 ● **Figure 4.** Neuroprotective effects of lutein (adapted from [75])



Известно, что лютеин не синтезируется в организме *de novo*. Достаточный уровень лютеина может быть обеспечен за счет правильного питания, богатого источниками данного каротиноида. В организм младенца лютеин попадает трансплацентарным путем либо с молоком матери. В случае невозможности грудного вскармливания рекомендуется использовать молочные смеси, обогащенные лютеином и ДЦ ПНЖК для обеспечения нормального развития зрительной и когнитивной функций младенца.

Новые данные подтверждают тот факт, что кишечная микробиота и ее метаболиты регулируют нейроразвитие и когнитивное функционирование через двунаправленную коммуникационную систему, известную как ось «микробиота – кишечник – мозг» [77]. Данные, полученные в исследованиях на животных моделях, показали, что микробиом кишечника влияет на восприимчивость и функционирование мозга на протяжении всей жизни, регулируя нейротрансмиттерные, синаптические и нейротрофические сигнальные системы и нейрогенез [52]. В настоящее время активно обсуждаются механизмы, посредством которых реализуется данное влияние.

Ряд авторов выделяют следующие пути взаимодействия системы «микробиота – кишечник – мозг»: нейронный путь, иммунный путь и нейроэндокринный путь (рис. 5) [78].

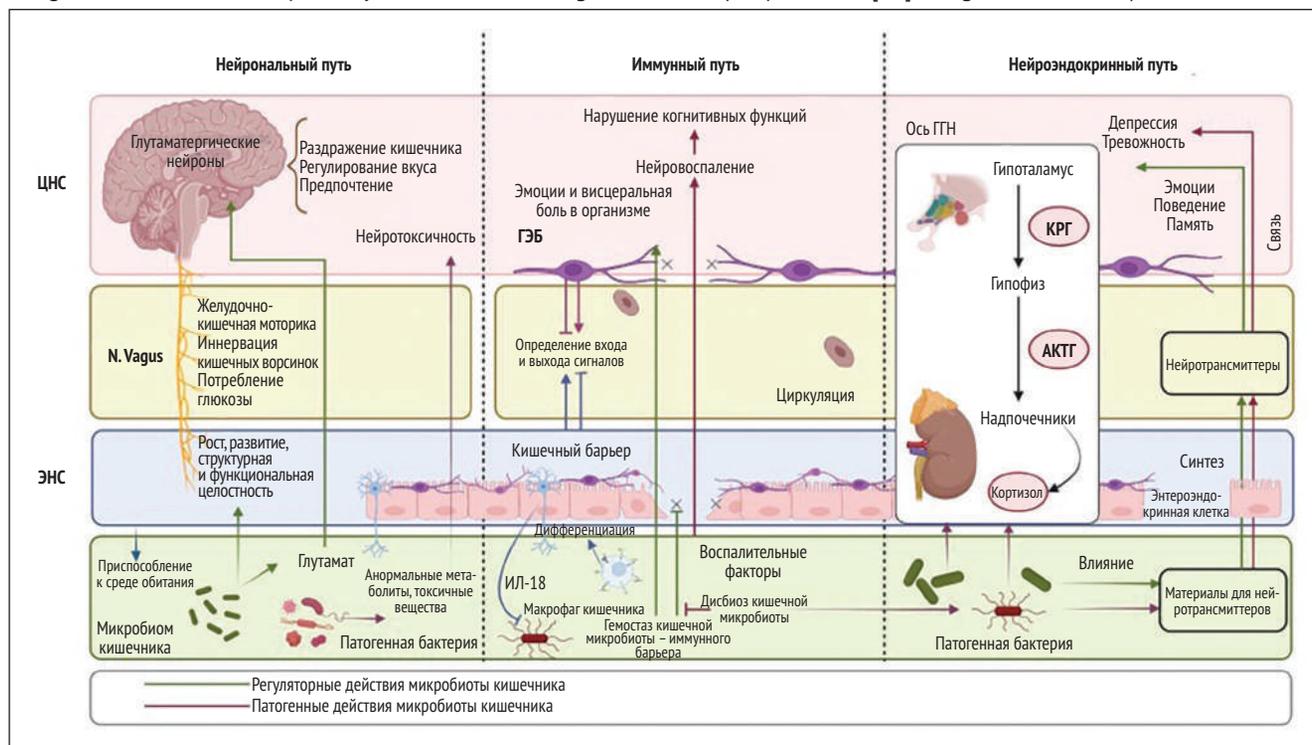
**Нейронный путь** включает следующие компоненты: ЭНС, блуждающий нерв и ЦНС. ЭНС играет решающую роль в иницировании коммуникации между кишечной

микробиотой и мозгом. Она также может взаимодействовать с ЦНС через блуждающий нерв, метаболиты микробиоты и нейроэндокринные пути. Микробиота и ЭНС находятся в тесной взаимосвязи, поскольку ЭНС создает среду для микроорганизмов, которые в свою очередь участвуют в поддержании структурной целостности ЭНС, выделяя ряд метаболитов. В исследованиях на мышах показано, что дисбиотическое состояние приводит к нарушению проницаемости эпителия кишечника, разрушению нейронов в подслизистом и внутримышечном сплетении подвздошной кишки и проксимального отдела толстой кишки [79].

Блуждающий нерв является связующим звеном между ЭНС и ЦНС. Примером этого является метаболизм глутамата, который может быстро передаваться через *n. vagus* к глутаматергическим нейронам в дорсальном гиппокампе. Аналогичным образом аномальный микробный метаболизм и нейротоксичные вещества могут неблагоприятно влиять на ЦНС через нервные пути. Кроме того, блуждающий нерв обладает способностью регулировать моторику ЖКТ, иннервировать кишечные ворсинки.

Ось «микробиота – кишечник – мозг» также реализуется через **иммунные механизмы**. Кишечные макрофаги участвуют не только в формировании нейронных клеток ЭНС в раннем возрасте, способствуя развитию кишечных нейронов, но и обеспечивают поддержание нормальной нейронной функции у взрослых. Взаимодействие между ЭНС и иммунной системой кишечника происходит через иммунные реакции: нейроны кишечника способны

● **Рисунок 5.** Пути коммуникации оси «микробиота – кишечник – мозг» (адаптировано из [78] при помощи BioRender.com)  
 ● **Figure 5.** Communication pathways of the microbiota-gut-brain axis (adapted from [78] using BioRender.com)



регулировать иммунный барьер кишечника, посылая сигналы, связанные с интерлейкином-18 (ИЛ-18). Сбалансированное взаимодействие микробиоты и иммунного барьера играет важную роль в нейропротекции, помогая защищать мозг от различных патологий, связанных с иммунонейронными нарушениями.

Кишечный барьер и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) представляют собой важнейшие компоненты системы «микробиота – кишечник – мозг». Нарушение метаболизма микробиоты кишечника оказывает влияние на белки, формирующие плотные контакты между клетками, что неизбежно ведет к увеличению проницаемости этих барьеров. Это, в свою очередь, вызывает транслокацию патогенных бактерий и их продуктов в организм, способствует развитию нейровоспаления и, как следствие, нарушает когнитивные функции, такие как память, мышление и концентрация. Поддержание целостности барьеров критично для предотвращения развития неврологических и психических заболеваний.

**Нейроэндокринный путь** реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую (ГГН) ось, которая регулирует реакцию организма на различные стимулы, высвобождая гормоны: кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), аденокортикотропный гормон (АКТГ) и кортизол. Эти гормоны оказывают влияние на работу симпатической и парасимпатической нервной системы, а также участвуют в управлении метаболическими и иммунными реакциями. Микробиота кишечника играет ключевую роль в раннем развитии оси ГГН: нарушение микробного баланса стимулирует ее активацию, вызывая выделение факторов, которые могут повлиять на когнитивные функции. Кроме того, клетки энтероэндокринной системы кишечника

вырабатывают нейротрансмиттеры, такие как грелин, серотонин, соматостатин, холецистокинин, норадреналин, адреналин и дофамин, что обеспечивает связь между мозгом и кишечником.

Таким образом, микробиом кишечника является ключевым звеном, регулирующим взаимодействие в двунаправленной функциональной оси «микробиота – кишечник – мозг». Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что нарушение колонизации кишечной микробиоты в раннем возрасте может негативно повлиять на нервно-психическое развитие детей и вызвать неврологические расстройства, такие как расстройства аутистического спектра (РАС), синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), тревожно-депрессивное расстройство (ТДР), эпилепсия и др. [80].

Все больше доказательств подтверждают связь между дисбактериозом микробиоты кишечника и РАС. В исследовании 2017 г. было показано, что у 57% детей с РАС были выявлены агрессивные формы видов *Candida* в образцах кала [81]. Также получены данные, свидетельствующие о том, что в микробиоте кишечника у лиц с РАС наиболее часто выявляются следующие микроорганизмы: *Clostridium histolyticum* (патогенная анаэробная бактерия, кластеры *Clostridium* I и II), *Clostridium spp.*, *Erysipelatoclostridium ramosum*. Кроме этого, авторы связывают избыточный рост *Clostridium bartlettii* с патологией РАС, поскольку данный микроорганизм синтезирует транс-3-индолакриловую кислоту, и путем конъюгации с глицином она может превращаться в индолил-3-акилоилглицин, который является предполагаемым мочевым диагностическим маркером РАС [82]. У детей с аутизмом наблюдалось более низкое обилие родов *Streptococcus*,

*Veillonella*, *Escherichia*, *Alistipes*, *Dialister*, *Parabacteroides* и, напротив, значительное увеличение *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Bacillus*, *Biophila*, *Faecalibacterium*, *Lactobacillus*, *Lachnospira*, *Lactococcus*, *Lachnobacterium*, *Megamonas*, *Megasphaera*, *Mitsuokella*, *Oscillospira*, *Parabacteroides*, *Sutterella* [83].

Выделен ряд факторов, связанных с развитием СДВГ. Считается, что гормональная дисрегуляция, возникающая при нарушении оси ГГН, играет важную роль в возникновении данной патологии. Состав микробиоты у лиц с СДВГ характеризуется сниженным микробным разнообразием [84]. В исследованиях показано, что у детей с СДВГ в микробиоте кишечника чаще выявляются представители семейств *Bacteroidaceae*, *Neisseriaceae* по сравнению с контрольными группами. Определенная группа кишечной микробиоты может синтезировать нейроактивные молекулы моноаминов (дофамин, норадреналин, серотонин, ГАМК) и их предшественников (фенилаланин, тирозин, триптофан), которые участвуют в патологическом механизме СДВГ [85]. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* обладают способностью вырабатывать ГАМК, в то время как *Streptococcus spp.* и *Enterococcus spp.* вырабатывают серотонин, менее распространены в фекальной микробиоте пациентов с РАС и СДВГ [85].

Состав микробиоты кишечника у детей с ТДР также активно изучается. В исследованиях показано, что при данной патологии увеличивается потенциально патогенные микроорганизмы, например, некоторые виды *Clostridium* и *Proteobacteria*. В частности, *Clostridium tetani* продуцирует нейротоксин п-крезол и другие метаболиты (фенолы и производные индола), которые вызывают тревожное поведение [86]. Напротив, у детей с ТДР отмечается снижение уровня полезных бактерий, таких как *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*. Дисбаланс способствует воспалительным процессам, нарушению метаболизма нейротрансмиттеров и увеличению уровня воспалительных маркеров, что, в свою очередь, может ухудшать психоэмоциональное состояние и усиливать депрессивные симптомы.

В заключение можно отметить, что микробиота кишечника играет ключевую роль в регуляции взаимодействия между ЖКТ и ЦНС. Ее влияние на развитие и функционирование мозга доказано многочисленными исследованиями, что подчеркивает важность поддержания баланса микробиоты для профилактики неврологических и психических заболеваний. Повышенное внимание к механизмам «микробиота – кишечник – мозг» и разработка способов коррекции его дисбаланса открывает новые возможности для терапии и улучшения качества жизни детей.

## ОПТИМАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ВЫБОРУ ПИТАНИЯ МЛАДЕНЦЕВ

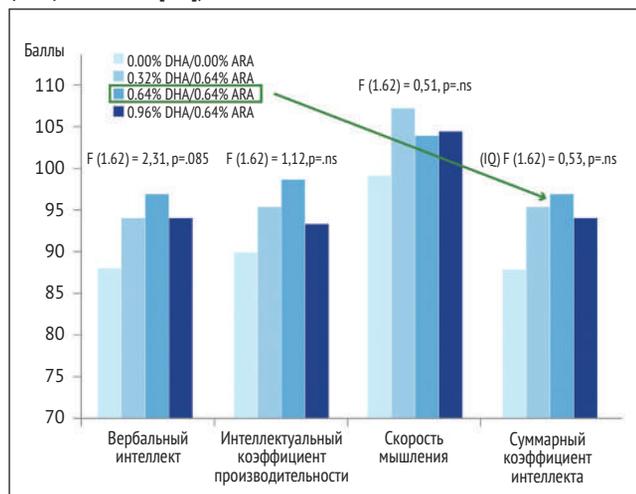
ГМ остается оптимальным источником питания для младенцев и рекомендуется как минимум до 6 мес. При невозможности исключительно ГВ наилучшей альтернативой являются специально разработанные детские

молочные смеси. Использование молока животных для питания младенцев является древней традицией, уходящей корнями в века. В современном мире за последние 30 лет, когда спрос на альтернативные коровьему молоку продукты постоянно растет, козье молоко вновь заняло свое место среди детских питательных смесей. Считается, что козье молоко легче переваривается, чем коровье, что делает его особенно ценным для малышей [87, 88]. Особую роль играет низкое содержание в козьем молоке  $\alpha$ -s1-казеина, который считается основным молочным аллергеном [89]. Именно это качество делает козье молоко предпочтительным сырьем для производства детских смесей. В кислой среде, такой как желудочный сок, козье молоко превращается в более мягкий творожный сгусток, что способствует его лучшему усвоению [90]. Помимо этого, важным фактором является его питательная ценность – например, отсутствие A1  $\beta$ -казеина в козьем молоке, что делает его все более привлекательным для тех, кто ищет натуральные и здоровые альтернативы для питания малышей [91]. Особенностью козьего молока является и его уникальный жирнокислотный состав, существенно отличающийся от коровьего: в нем отмечается намного больше коротко- и среднецепочечных жирных кислот [92].

Уже более 15 лет ДГК и АК добавляются в детские смеси по всему миру, чтобы обеспечить поступление питательных веществ и функциональные преимущества, аналогично тем, которое дает ГМ. С 2014 г. Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority (EFSA)) выпустило рекомендации, чтобы начальные и последующие смеси содержали относительно большее количество ДГК (20–50 мг/100 ккал), а также содержали АК в количестве от 0,4 до 0,7% жирных кислот в соотношении 1:1–2:1 [73, 93–96]. Исходя из этого, современные смеси для детского питания содержат АК и ДГК 140 и 100 мг/сут, где за норму потребления приняты средние мировые значения содержания ДГК и АК в женском молоке [97]. Недавние исследования показали, что эти ДЦ ПНЖК оказывают благотворное влияние на когнитивное развитие ребенка только в определенной пропорции, тогда как в любом другом случае эффект недостаточен или даже отсутствует. Данные рандомизированных исследований показывают, что лучшие отдаленные показатели когнитивного развития продемонстрированы в группе детей, вскармливаемых смесью с ДГК и АК в соотношении 1:1. Баланс ДГК и АК в детских молочных смесях является важным фактором становления когнитивной функции не только у младенцев, но и в последующем возрастном периоде. В исследовании J. Colombo et al. когнитивные показатели оценивались по шкале интеллекта (Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI)) для дошкольного и начального образования. У детей в возрасте 3 лет, получавших смеси с ДГК и АК в соотношении 1:1, суммарный IQ был выше. Лучшие отдаленные показатели когнитивного развития также продемонстрированы в группе детей, вскармливаемых смесью с АК и ДГК в соотношении 1:1 (рис. 6) [96].

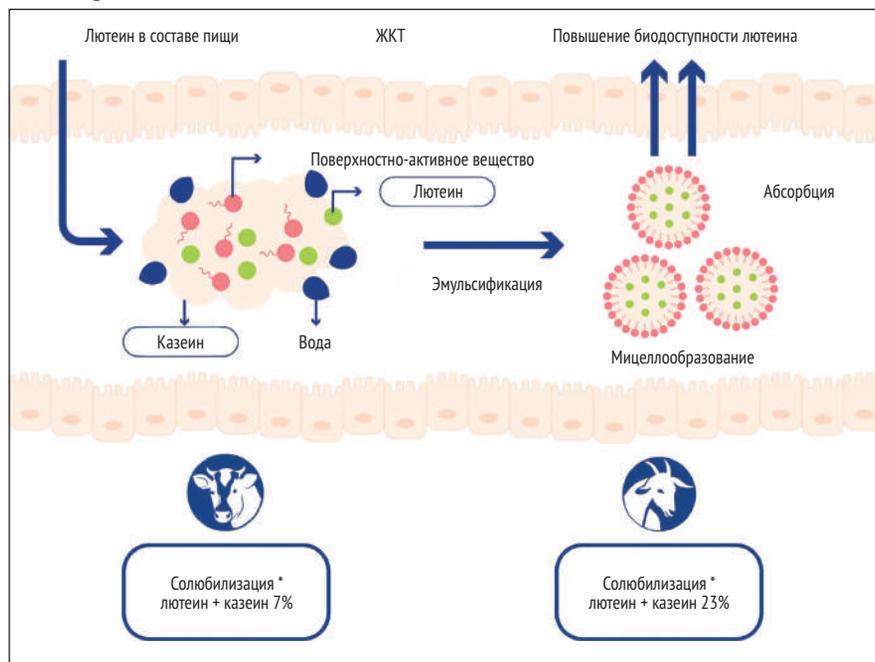
● **Рисунок 6.** Когнитивные показатели детей дошкольного и начального образования в возрасте 3 лет, получавших смеси с докозагексаеновой и арахидоновой кислотами в соотношении 1:1 (адаптировано из [96])

● **Figure 6.** Cognitive function scores of preschool and primary school children at the age of 3, who received infant formulas with a DHA/ARA compounded ratio of 1:1 (adapted from [96])



● **Рисунок 7.** Смесь для младенцев на основе козьего молока решает проблему ограниченной биодоступности, поскольку белки козьего молока способствуют лучшему усвоению нутриентов, в т.ч. лютеина

● **Figure 7.** Goat milk-based infant formula addresses the issue of limited bioavailability, as goat milk proteins promote better absorption of nutrients, including lutein



Примером такой смеси является смесь на А2 козьем молоке МАМАКО® Premium с 2'-FL олигосахаридами грудного молока. Это питание для здоровых доношенных детей с рождения полностью соответствует как российским, так и международным стандартам, регулирующим состав заменителей женского молока. Помимо того что продукт насыщен докозагексаеновой (ω-3)

и арахидоновой (ω-6) кислотами в равных пропорциях 1:1, с целью обеспечить грудным детям, находящимся на искусственном вскармливании, все необходимые для их гармоничного роста и развития, формула дополнительно обогащена лютеином. Степени солюбилизации лютеина при связывании с казеиновыми фракциями козьего молока составляют соответственно в среднем 22,5% (соответственно 34 и 10%), тогда как степень солюбилизации с казеином коровьего молока – лишь 7%. Комплексы казеиновых фракций козьего молока способны увеличивать растворимость лютеина в водной фазе. Это позволяет улучшать перенос лютеина с кровотоком к целевым органам, включая мозг, что свидетельствует о более высокой биодоступности лютеина из козьего молока по сравнению с коровьим (рис. 7) [97]. Зарегистрированная в России в 2021 г. смесь МАМАКО® Premium по сей день остается единственной смесью на А2 козьем молоке, содержащей лютеин [98].

Стоит взять во внимание и наличие высоких уровней sn-2 пальмитиновой кислоты, источником которой в смеси является натуральный молочный жир цельного козьего молока. Крайне важно, что природная sn-2 пальмитиновая кислота вызывает изменения в консистенции стула и составе кишечной микрофлоры, характеризуя ее обилием *Bifidobacterium*, и делая ближе к таковому у младенцев, находящихся на ГВ. Однако не менее интересны недавние рандомизированные клинические исследования, показавшие, что параллельно с изменениями в составе микрофлоры прием детских смесей, содержащих большое количество sn-2 пальмитиновой кислоты, улучшает развитие мелкой моторики у младенцев до уровня, аналогичного тому, который наблюдается у младенцев на ГВ [99, 100].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, неопровержимо доказано, что для гармоничного развития важнейших систем младенческого организма, прежде всего пищеварительной, центральной нервной системы и зрительных функций, важно обеспечить поступление всех необходимых эссенциальных нутриентов вне зависимости от способа вскармливания. Именно осознанный

выбор правильной детской смеси, при невозможности ГВ, становится залогом полноценного роста, интеллектуального и зрительного развития малыша, создавая прочную основу для его здорового будущего.



Поступила / Received 12.05.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 29.05.2025  
Принята в печать / Accepted 05.06.2025

## Список литературы / References

- Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.
- Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):22. <https://doi.org/10.1007/s11882-019-0851-9>.
- Younes JA, Lievens E, Hummelen R, van der Westen R, Reid G, Petrova MI. Women and Their Microbes: The Unexpected Friendship. *Trends Microbiol*. 2018;26(1):16–32. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.07.008>.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med*. 2014;6(237):237ra65. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>.
- Rautava S, Collado MC, Salminen S, Isolauri E. Probiotics modulate host-microbe interaction in the placenta and fetal gut: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neonatology*. 2012;102(3):178–184. <https://doi.org/10.1159/000339182>.
- Jiménez E, Fernández L, Marín ML, Martín R, Odriozola JM, Nuño-Palop C et al. Isolation of commensal bacteria from umbilical cord blood of healthy neonates born by cesarean section. *Curr Microbiol*. 2005;51(4):270–274. <https://doi.org/10.1007/s00284-005-0020-3>.
- Verstraeten H, Vilchez-Vargas R, Desimpel F, Jauregui R, Vankeirsbilck N, Weyers S et al. Characterisation of the human uterine microbiome in non-pregnant women through deep sequencing of the V1-2 region of the 16S rRNA gene. *Peer J*. 2016;4:e16102. <https://doi.org/10.7717/peerj.1602>.
- Azad MB, Konya T, Maughan H, Guttman DS, Field CJ, Chari RS et al. Gut microbiota of healthy Canadian infants: profiles by mode of delivery and infant diet at 4 months. *CMAJ*. 2013;185(5):385–394. <https://doi.org/10.1503/cmaj.121189>.
- Jeong S. Factors influencing development of the infant microbiota: from prenatal period to early infancy. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(9):439–447. <https://doi.org/10.3345/cep.2021.00955>.
- Guittar J, Shade A, Litchman E. Trait-based community assembly and succession of the infant gut microbiome. *Nat Commun*. 2019;10(1):512. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08377-w>.
- Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Fierer N, Knight R. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(26):11971–11975. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
- Shin H, Pei Z, Martinez KA 2nd, Rivera-Vinas JI, Mendez K, Cavallin H, Dominguez-Bello MG. The first microbial environment of infants born by C-section: the operating room microbes. *Microbiome*. 2015;3:59. <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0126-1>.
- Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, Feng Q, Jia H, Kovatcheva-Datchary P et al. Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome during the First Year of Life. *Cell Host Microbe*. 2015;17(6):852. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.012>.
- Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>.
- Dunn AB, Jordan S, Baker BJ, Carlson NS. The Maternal Infant Microbiome: Considerations for Labor and Birth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2017;42(6):318–325. <https://doi.org/10.1097/NMC.0000000000000373>.
- Bailey SR, Field N, Townsend CL, Rodger AJ, Brocklehurst P. Antibiotic prophylaxis for women undergoing caesarean section and infant health. *BJOG*. 2016;123(6):875–876. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13701>.
- Bokulich NA, Chung J, Battaglia T, Henderson N, Jay M, Li H et al. Antibiotics, birth mode, and diet shape microbiome maturation during early life. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343ra82. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad7121>.
- Mukhopadhyay I, Segal JP, Carding SR, Hart AL, Hold GL. The gut virome: the 'missing link' between gut bacteria and host immunity? *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;12:1756284819836620. <https://doi.org/10.1177/1756284819836620>.
- Azad MB, Konya T, Persaud RR, Guttman DS, Chari RS, Field CJ et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics, method of birth and breastfeeding on gut microbiota during the first year of life: a prospective cohort study. *BJOG*. 2016;123(6):983–993. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13601>.
- Mazzola G, Murphy K, Ross RP, Di Gioia D, Biavati B, Corvaglia LT et al. Early Gut Microbiota Perturbations Following Intrapartum Antibiotic Prophylaxis to Prevent Group B Streptococcal Disease. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0157527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157527>.
- Zwittink RD, Renes IB, van Lingen RA, van Zoeren-Grobden D, Konstanti P, Norbruis OF et al. Association between duration of intravenous antibiotic administration and early-life microbiota development in late-preterm infants. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018;37(3):475–483. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3193-y>.
- Martin R, Makino H, Cetinyurek Yavuz A, Ben-Amor K, Roelofs M, Ishikawa E et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0158498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158498>.
- Frederick AC, Busen NH, Engebretson JC, Hurst NM, Schneider KM. Exploring the skin-to-skin contact experience during cesarean section. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2016;28(1):31–38. <https://doi.org/10.1002/2327-6924.12229>.
- Toscano M, De Grandi R, Peroni DG, Grossi E, Facchin V, Comberlati P, Drago L. Impact of delivery mode on the colostrum microbiota composition. *BMC Microbiol*. 2017;17(1):205. <https://doi.org/10.1186/s12866-017-1109-0>.
- Nuzzi G, Trambusti I, Di Cicco ME, Peroni DG. Breast milk: more than just nutrition! *Minerva Pediatr*. 2021;73(2):111–114. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.21.06223-X>.
- Moossavi S, Azad MB. Origins of human milk microbiota: new evidence and arising questions. *Gut Microbes*. 2020;12(1):1667722. <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1667722>.
- Mantziari A, Rautava S. Factors influencing the microbial composition of human milk. *Semin Perinatol*. 2021;45(8):151507. <https://doi.org/10.1016/j.semper.2021.151507>.
- Kalbermatter C, Fernandez Trigo N, Christensen S, Ganai-Vonarburg SC. Maternal microbiota, early life colonization and breast milk drive immune development in the newborn. *Front Immunol*. 2021;12:683022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.683022>.
- Fehr K, Moossavi S, Sbihi H, Boutin RCT, Bode L, Robertson B et al. Breastmilk feeding practices are associated with the co-occurrence of bacteria in mothers' milk and the infant gut: the CHILD cohort study. *Cell Host Microbe*. 2020;28(2):285–297. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.06.009>.
- Ballard O, Morrow AL. Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am*. 2013;60(1):49–74. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2012.10.002>.
- Tu A, Ma Q, Bai H, Du Z. A comparative study of triacylglycerol composition in Chinese human milk within different lactation stages and imported infant formula by SFC coupled with Q-TOF-MS. *Food Chem*. 2017;221:555–567. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.11.139>.
- Фурцев ВИ. Грудное вскармливание: состав и свойства грудного молока (сообщение 1). *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;(2):91–96. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pabggg>.
- Furtsev VI. Breastfeeding: composition and properties of human milk (message 1). *Siberian Medical Review*. 2012;(2):91–96. Available at: <https://elibrary.ru/pabggg>.
- Gao X, McMahon RJ, Woo JG, Davidson BS, Morrow AL, Zhang Q. Temporal changes in milk proteomes reveal developing milk functions. *J Proteome Res*. 2012;11(7):3897–3907. <https://doi.org/10.1021/pr3004002>.
- Ashraf MF, Zubair D, Bashir MN, Alagawany M, Ahmed S, Shah QA et al. Nutraceutical and Health-Promoting Potential of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein in Human and Animal: Current Knowledge. *Biol Trace Elem Res*. 2024;202(1):56–72. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03658-4>.
- Hoces D, Arnoldini M, Diard M, Loverdo C, Slack E. Growing, evolving and sticking in a flowing environment: understanding IgA interactions with bacteria in the gut. *Immunology*. 2020;159(1):52–62. <https://doi.org/10.1111/imm.13156>.
- Zheng W, Zhao W, Wu M, Song X, Caro F, Sun X et al. Microbiota-targeted maternal antibodies protect neonates from enteric infection. *Nature*. 2020;577(7791):543–548. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1898-4>.
- Nasser R, Stephen AM, Goh YK, Clandinin MT. The effect of a controlled manipulation of maternal dietary fat intake on medium and long chain fatty acids in human breast milk in Saskatoon, Canada. *Int Breastfeed J*. 2010;5:3. <https://doi.org/10.1186/1746-4358-5-3>.
- Lee H, Padhi E, Hasegawa Y, Larke J, Parenti M, Wang A, Hernell O, Lönnnerdal B, Slupsky C. Compositional dynamics of the milk fat globule and its role in infant development. *Front Pediatr*. 2018;6:313. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00313>.
- Bobiński R, Bobińska J. Fatty acids of human milk – a review. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022;92(3-4):280–291. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000651>.
- Moossavi S, Atakora F, Miliku K, Sephiri S, Robertson B, Duan QL et al. Integrated analysis of human milk microbiota with oligosaccharides and fatty acids in the child cohort. *Front Nutr*. 2019;6:58. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00058>.
- Stam J, Sauer PJ, Boehm G. Can we define an infant's need from the composition of human milk? *Am J Clin Nutr*. 2013;98(2):521S–528S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.044370>.
- Walsh C, Lane JA, van Sinderen D, Hickey RM. Human milk oligosaccharides: Shaping the infant gut microbiota and supporting health. *J Funct Foods*. 2020;72:104074. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104074>.
- Jantscher-Krenn E, Bode L. Human milk oligosaccharides and their potential benefits for the breast-fed neonate. *Minerva Pediatr*. 2012;64(1):83–99. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22350049/>.
- Triantis V, Bode L, van Neerven RJ. Immunological Effects of Human Milk Oligosaccharides. *Front Pediatr*. 2018;6:190. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00190>.
- Vandenplas Y, Analitis A, Tziouvara C, Kountzoglou A, Drakou A, Tsouvalas M et al. Safety of a New Synbiotic Starter Formula. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2017;20(3):167–177. <https://doi.org/10.5223/pghn.2017.20.3.167>.
- Sodhi CP, Wipf P, Yamaguchi Y, Fulton WB, Kovler M, Niño DF et al. The human milk oligosaccharides 2'-fucosyllactose and 6'-sialyllactose protect against the development of necrotizing enterocolitis by inhibiting toll-like receptor 4 signaling. *Pediatr Res*. 2021;89(1):91–101. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-0852-5>.
- Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems.

- Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):203–209. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25830558/>.
48. Laursen MF. Gut Microbiota Development: Influence of Diet from Infancy to Toddlerhood. *Ann Nutr Metab.* 2021;77(Suppl. 3):21–34. <https://doi.org/10.1159/000517912>.
  49. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The Role of Short-Chain Fatty Acids From Gut Microbiota in Gut-Brain Communication. *Front Endocrinol.* 2020;11:25. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00025>.
  50. Chen Y, Xu J, Chen Y. Regulation of Neurotransmitters by the Gut Microbiota and Effects on Cognition in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2021;13(6):2099. <https://doi.org/10.3390/nu13062099>.
  51. Naspolini NF, Schürhoff PA, Figueiredo MJ, Sbardello GE, Ferreira FR, Fatori D et al. The Gut Microbiome in the First One Thousand Days of Neurodevelopment: A Systematic Review from the Microbiome Perspective. *Microorganisms.* 2024;12(3):424. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12030424>.
  52. Cohen Kadosh K, Muhandi L, Parikh P, Basso M, Jan Mohamed HJ, Prawitasari T et al. Nutritional Support of Neurodevelopment and Cognitive Function in Infants and Young Children—An Update and Novel Insights. *Nutrients.* 2021;13(1):199. <https://doi.org/10.3390/nu13010199>.
  53. Мутовин ГР, Жилина СС, Умаханова ЗР. Нейроонтогенез и его нарушения. *Детская больница.* 2009;(2):36–43. Режим доступа: <https://rdkb.ru/files/file224.pdf>.
  54. Mutovin GR, Zhilina SS, Umakhanova ZR. Neuroontogenesis and its disorders. *Detskaya Bolnitsa.* 2009;(2):36–43. (In Russ.) Available at: <https://rdkb.ru/files/file224.pdf>.
  54. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr.* 2018;107(8):1310–1321. <https://doi.org/10.1111/apa.14287>.
  55. Hadders-Algra M. Effect of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on neurodevelopmental outcome in full-term infants. *Nutrients.* 2010;2(8):790–804. <https://doi.org/10.3390/nu2080790>.
  56. Сидорова ИС, Никитина НА, Унянян АЛ, Агеев МБ. Развитие головного мозга плода и влияние пренатальных повреждающих факторов на основные этапы нейрогенеза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2022;22(1):35–44. <https://doi.org/10.17116/rosakush2022201135>.
  56. Sidorova IS, Nikitina NA, Unanyan AL, Ageev MB. Development of the human fetal brain and the influence of prenatal damaging factors on the main stages of neurogenesis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(1):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/rosakush2022201135>.
  57. Tamnes CK, Herting MM, Goddings AL, Meuwese R, Blakemore SJ, Dahl RE et al. Development of the Cerebral Cortex across Adolescence: A Multisample Study of Inter-Related Longitudinal Changes in Cortical Volume, Surface Area, and Thickness. *J Neurosci.* 2017;37(12):3402–3412. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3302-16.2017>.
  58. Huff DS. Developmental anatomy and anomalies of the gastrointestinal tract, with involvement in major malformative syndromes. In: Russo P, Ruchelli E, Piccoli D (eds). *Pathology of Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease.* New York: Springer; 2004, pp. 3–37. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-62589-3>.
  59. Hao MM, Foong JP, Bornstein JC, Li ZL, Vanden Berghe P, Boesmans W. Enteric nervous system assembly: Functional integration within the developing gut. *Dev Biol.* 2016;417(2):168–181. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.05.030>.
  60. Boudry G, Charton E, Le Huerou-Luron I, Ferret-Bernard S, Le Gall S, Even S, Blat S. The Relationship Between Breast Milk Components and the Infant Gut Microbiota. *Front Nutr.* 2021;8:629740. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.629740>.
  61. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD000376. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000376.pub4>.
  62. Zhuang J, Zhang Y, Shu H, Zhang S, Zhao W, Ward N, Wang J. Phosphatidylserine in the Nervous System: Cytoplasmic Regulator of the AKT and PKC Signaling Pathways and Extracellular “Eat-Me” Signal in Microglial Phagocytosis. *Mol Neurobiol.* 2023;60(2):1050–1066. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03133-6>.
  63. Georgieff MK, Ramel SE, Cusick SE. Nutritional influences on brain development. *Acta Paediatr.* 2018;107(8):1310–1321. <https://doi.org/10.1111/apa.14287>.
  64. Xie SH, Li H, Jiang JJ, Quan Y, Zhang HY. Multi-Omics Interpretation of Anti-Aging Mechanisms for  $\omega$ -3 Fatty Acids. *Genes.* 2021;12(11):1691. <https://doi.org/10.3390/genes12111691>.
  65. Fadó R, Molins A, Rojas R, Casals N. Feeding the Brain: Effect of Nutrients on Cognition, Synaptic Function, and AMPA Receptors. *Nutrients.* 2022;14(19):4137. <https://doi.org/10.3390/nu14194137>.
  66. Kim HY, Huang BX, Spector AA. Molecular and Signaling Mechanisms for Docosahexaenoic Acid-Derived Neurodevelopment and Neuroprotection. *Int J Mol Sci.* 2022;23(9):4635. <https://doi.org/10.3390/ijms23094635>.
  67. Rohrbach S. Effects of dietary polyunsaturated fatty acids on mitochondria. *Curr Pharm Des.* 2009;15(36):4103–4116. <https://doi.org/10.2174/138161209789909692>.
  68. Сиякин ИА, Дробяскина КА, Баталова ТА. Биологические эффекты жирных кислот и их метаболитов в ЦНС. *Научное обозрение. Медицинские науки.* 2023;(2):73–78. Режим доступа: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1333>.
  69. Sinyakin IA, Drobjaskina KA, Batalova TA. Biological effects of fatty acids and their metabolites in the central nervous system. *Scientific Review. Medical Sciences.* 2023;(2):73–78. Available at: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=1333>.
  69. Sinclair AJ. Docosahexaenoic acid and the brain – what is its role? *Asia Pac J Clin Nutr.* 2019;28(4):675–688. [https://doi.org/10.6133/apjcn.201919\\_28\(4\).0002](https://doi.org/10.6133/apjcn.201919_28(4).0002).
  70. Rey C, Delpech JC, Madore C, Nadjar A, Greenhalgh AD, Amadiou C et al. Dietary n-3 long chain PUFA supplementation promotes a pro-resolving oxylipin profile in the brain. *Brain Behav Immun.* 2019;76:17–27. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.07.025>.
  71. Miles EA, Childs CE, Calder PC. Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids (LCPUFAs) and the Developing Immune System: A Narrative Review. *Nutrients.* 2021;13(1):247. <https://doi.org/10.3390/nu13010247>.
  72. Samba V, Echeverria F, Valenzuela A, Chouinard-Watkins R, Valenzuela R. Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. *Nutrients.* 2021;13(3):986. <https://doi.org/10.3390/nu13030986>.
  73. Colombo J, Jill Shaddy D, Kerling EH, Gustafson KM, Carlson SE. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017;121:52–56. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.005>.
  74. Gazzolo D, Picone S, Gaiero A, Bellettato M, Montrone G, Riccobene F et al. Early Pediatric Benefit of Lutein for Maturing Eyes and Brain—An Overview. *Nutrients.* 2021;13(9):3239. <https://doi.org/10.3390/nu13093239>.
  75. Jayakanthan M, Manochkumar J, Efferth T, Ramamoorthy S. Lutein, a versatile carotenoid: Insight on neuroprotective potential and recent advances. *Phytomedicine.* 2024;135:156185. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.156185>.
  76. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med.* 2020;74(1):1–16. <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>.
  77. Frerichs NM, de Meij TJ, Niemarkt HJ. Microbiome and its impact on fetal and neonatal brain development: current opinion in pediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(3):297–303. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001028>.
  78. Lu S, Zhao Q, Guan Y, Sun Z, Li W, Guo S, Zhang A. The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: A systematic review. *Biomed Pharmacother.* 2024;178:117207. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.117207>.
  79. Vicentini FA, Keenan CM, Wallace LE, Woods C, Cavin JB, Flockton AR et al. Intestinal microbiota shapes gut physiology and regulates enteric neurons and glia. *Microbiome.* 2021;9(1):210. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01165-z>.
  80. Frerichs NM, de Meij TJ, Niemarkt HJ. Microbiome and its impact on fetal and neonatal brain development: current opinion in pediatrics. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2024;27(3):297–303. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000001028>.
  81. Iovene MR, Bombace F, Maresca R, Sapone A, Iardino P, Picardi A et al. Intestinal Dysbiosis and Yeast Isolation in Stool of Subjects with Autism Spectrum Disorders. *Mycopathologia.* 2017;182(3-4):349–363. <https://doi.org/10.1007/s11046-016-0068-6>.
  82. Bull G, Shattock P, Whiteley P, Anderson R, Groundwater PW, Lough JW, Lees G. Indolyl-3-acryloylglycine (IAG) is a putative diagnostic urinary marker for autism spectrum disorders. *Med Sci Monit.* 2005;9(10):CR422-5. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14523330/>.
  83. Dash S, Syed YA, Khan MR. Understanding the Role of the Gut Microbiome in Brain Development and Its Association With Neurodevelopmental Psychiatric Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:880544. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.880544>.
  84. Checa-Ros A, Jeréz-Calero A, Molina-Carballo A, Campoy C, Muñoz-Hoyos A. Current Evidence on the Role of the Gut Microbiome in ADHD Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Nutrients.* 2021;13(1):249. <https://doi.org/10.3390/nu13010249>.
  85. Bundgaard-Nielsen C, Knudsen J, Leutscher PDC, Lauritsen MB, Nyegaard M, Hagstrøm S, Sørensen S. Gut microbiota profiles of autism spectrum disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: A systematic literature review. *Gut Microbes.* 2020;11(5):1172–1187. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1748258>.
  86. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013;155(7):1451–1463. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>.
  87. Verduci E, D’Elios S, Cerrato L, Comberiati P, Calvani M, Palazzo S et al. Cow’s Milk Substitutes for Children: Nutritional Aspects of Milk from Different Mammalian Species, Special Formula and Plant-Based Beverages. *Nutrients.* 2019;11(8):1739. <https://doi.org/10.3390/nu11081739>.
  88. 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>.
  89. Benjamin-van Aalst O, Dupont C, van der Zee L, Garssen J, Knipping K. Goat Milk Allergy and a Potential Role for Goat Milk in Cow’s Milk Allergy. *Nutrients.* 2024;16(15):2402. <https://doi.org/10.3390/nu16152402>.
  90. Wang Y, Eastwood B, Yang Z, de Campo L, Knott R, Prosser C et al. Rheological and Structural Characterization of Acidified Skim Milks and Infant Formulae Made from Cow and Goat Milk. *Food Hydrocolloids.* 2019;96:161–170. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.05.020>.

91. Ruiz Morales FA, Castel Genís JM, Guerrero YM. Current status, challenges and the way forward for dairy goat production in Europe. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2019;32(8):1256–1265. <https://doi.org/10.5713/ajas.19.0327>.
92. Gallier S, Tolenaars L, Prosser C. Whole Goat Milk as a Source of Fat and Milk Fat Globule Membrane in Infant Formula. *Nutrients.* 2020;12(11):3486. <https://doi.org/10.3390/nu12113486>.
93. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(6):1457–1464. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.6.1457>.
94. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(5):584–599. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000187817.38836.42>.
95. Decsi T, Marosvölgyi T, Szabó É. Docosahexaenoic Acid in Formulas for Term Infants: The Way from Pioneer Idea to Mandatory Dietary Recommendation. *Life.* 2023;13(6):1326. <https://doi.org/10.3390/life13061326>.
96. Hadley K, Ryan A, Forsyth S, Gautier S, Salem N. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients.* 2016;8(4):216. <https://doi.org/10.3390/nu8040216>.
97. Davidov-Pardo G, Gumus CE, McClements DJ. Lutein-enriched emulsion-based delivery systems: Influence of pH and temperature on physical and chemical stability. *Food Chem.* 2016;196:821–827. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.018>.
98. Холодова ИН, Киселева ЕС, Нечаева ВВ. Влияние обогащенных детских молочных смесей на формирование центральной нервной системы и зрения ребенка. *Лечащий врач.* 2022;25(10):48–54. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.008>.
99. Kholodova IN, Kiseleva ES, Nechaeva VV. Effect of infant formula enriched with long-chain fatty acids and lutein on the formation of the central nervous system and vision from the standpoint of nutritional programming. *Lechaschi Vrach.* 2022;25(10):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.10.008>.
99. Cerdó T, Nieto-Ruiz A, García-Santos JA, Rodríguez-Pöhnlein A, García-Ricobaraza M, Suárez A et al. Current Knowledge About the Impact of Maternal and Infant Nutrition on the Development of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Annu Rev Nutr.* 2023;43:251–278. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-061021-025355>.
100. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaansen TFS, Boehme M et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev.* 2019;99(4):1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>.

#### **Вклад авторов:**

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи.

#### **Authors' contributions:**

All authors made an equal contribution to the writing of the article.

#### **Информация об авторах:**

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

**Оробинская Яна 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; yanashbook@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; vika.churilova.2020@yandex.ru

**Киселева Елена Сергеевна**, к.м.н., научный советник, ООО «СвитМилк»; 127247, Россия, Москва, Дмитровское ш., д. 100, стр. 2, оф. 3298; e.kiseleva@mamako.ru

#### **Information about the authors:**

**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

**Yana V. Orobinskaya**, Assistant 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; yanashbook@mail.ru

**Viktoriya D. Churilova**, Graduate 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; vika.churilova.2020@yandex.ru

**Elena S. Kiseleva**, Cand. Sci. (Med.), Scientific Advisor, SweetMilk LLC; 100, Bldg. 2, Dmitrovskoye Shosse, of. 3298, Moscow, 127247, Russia; e.kiseleva@mamako.ru

## Псориаз и ожирение: коморбидность или единый генетический код?

В.П. Новикова<sup>1✉</sup>, novikova-vp@mail.ru, Х.З.Х. Аль-Навайсах<sup>1</sup>, А.Н. Завьялова<sup>1</sup>, Д.А. Карелов<sup>1</sup>, Д.В. Заславский<sup>1</sup>, И.Н. Марковская<sup>1</sup>, А.С. Бунтовская<sup>2</sup>, А.Е. Трандина<sup>2</sup>, Р.И. Глушаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

<sup>2</sup> Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

### Резюме

**Введение.** Псориазу часто сопутствуют ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия. Отмечено, что чем выше показатель PASI, тем выше риск развития ожирения у пациентов.

**Цель.** Изучить полиморфизм генов *FADS1 rs174544*, *FADS1 rs174583*, *APOE rs769452*, *APOA1 rs1799837*, *FTO rs9939609*, *LIPC rs2070895*, их влияние на нутритивный статус у детей с псориазом.

**Материалы и методы.** В одноцентровом одномоментном когортном исследовании изучен полиморфизм генов у 45 пациентов, средний возраст 14,05 года. Единый протокол обследования: PASI; Antro Plus WHO, биоимпеданс МЕДАСС. Генотипирование образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ- Прайм. Статистический анализ StatTech v. 3.1.8.

**Результаты.** PASI в среднем – 32,2 балла. Средний показатель индекса массы тела (ИМТ) составил 22,6 кг/м<sup>2</sup> (20,288; 25,069), Z-score ИМТ составил 1,706 (-0,175; 0,928). Избыточная масса тела и ожирение наблюдаются у подростков по Z-score массы (17,1%) и ИМТ (5,7%) в основном у мальчиков. Для детей с ожирением характерны аллели CC *FADS1 rs174544* и *FADS1 rs174583*; корреляции с активной клеточной массой ( $p = 0,034$ ), ее долей ( $p = 0,013$ ) и скелетно-мышечной массой (СММ) ( $p = 0,049$ ). *APOE rs769452* встречается только гомозиготный вариант Leu/Leu. У детей с ожирением встречается чаще аллель CC *APOA1 rs1799837*. Ген *FTO rs9939609* встречался в аллелях AT и AA у детей с избытком массы тела и ожирением. Для носителей TT – наиболее высокая доля %СММ ( $p = 0,026$ ). Для %СММ (U-критерием Манна – Уитни) статистически значимые различия выявлены ( $p < 0,05$ ) между А/А и Т/Т ( $p = 0,028$ ) А/Т и Т/Т ( $p = 0,008$ ).

**Выводы.** Ожирение и псориаз, имея разные корни, могут регулироваться одними генами. Однако взаимосвязь между псориазом и ожирением у детей до конца не изучена и остается предметом исследований и дискуссий в научной литературе.

**Ключевые слова:** псориаз, дети, полиморфизм генов *FADS1*, *APOE*, *APOA1*, *FTO*, *LIPC*

**Для цитирования:** Новикова ВП, Аль-Навайсах ХЗХ, Завьялова АН, Карелов ДА, Заславский ДВ, Марковская ИН, Бунтовская АС, Трандина АЕ, Глушаков РИ. Псориаз и ожирение: коморбидность или единый генетический код? *Медицинский совет.* 2025;19(11):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2025-219>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Psoriasis and obesity: Comorbidity or a single genetic code?

Valeriya P. Novikova<sup>1✉</sup>, novikova-vp@mail.ru, Khaled Zakaria H. Al Nawaiseh<sup>1</sup>, Anna N. Zavyalova<sup>1</sup>, Dmitrii A. Karelov<sup>1</sup>, Denis V. Zaslavsky<sup>1</sup>, Irina N. Markovskaya<sup>1</sup>, Alexandra S. Buntovskaya<sup>2</sup>, Alexandra E. Trandina<sup>2</sup>, Ruslan I. Glushakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

### Abstract

**Introduction.** Psoriasis is often accompanied by obesity, insulin resistance, arterial hypertension and dyslipidemia. It is noted that the higher the PASI score, the higher the risk of obesity in patients.

**Aim.** To study the polymorphism of the genes *FADS1 rs174544*, *FADS1 rs174583*, *APOE rs769452*, *APOA1 rs1799837*, *FTO rs9939609*, *LIPC rs2070895* and the impact on nutritional status in children with psoriasis.

**Materials and methods.** In a single-center, cross-sectional cohort study, gene polymorphism was studied in 45 patients, average age 14.05 years. Unified examination protocol: PASI; Antro Plus WHO, MEDASS bioimpedance. Genotyping of genomic DNA samples was performed in real time on a DT-Prime amplifier (RT-PCR). Statistical analysis StatTech v. 3.1.8.

**Results.** PASI averaged 32.2 points. Average BMI was 22.6 kg/m<sup>2</sup> [20.288; 25.069], BMI Z-score was 1.706 [-0.175; 0.928]. Overweight and obesity are observed in adolescents according to weight Z-score (17.1%) and BMI (5.7%), mainly in boys. Children with obesity are characterized by CC alleles of *FADS1 rs174544* and *FADS1 rs174583*; correlations with active cell mass ( $p = 0.034$ ), its proportion ( $p = 0.013$ ) and skeletal muscle mass (SMM) ( $p = 0.049$ ). *APOE rs769452* only homozygous variant Leu/Leu occurs. In children with obesity, the CC allele of *APOA1 rs1799837* is more common. The *FTO rs9939609* gene was

found in the AT and AA alleles in children with excess body weight and obesity. For TT carriers, the highest proportion of %SMM ( $p = 0.026$ ). For %SMM (Mann-Whitney U-test), statistically significant differences were revealed ( $p < 0.05$ ) between A / A and T / T ( $p = 0.028$ ) A / T and T / T ( $p = 0.008$ ).

**Conclusions.** Obesity and psoriasis, having different roots, can be regulated by the same genes. However, the relationship between psoriasis and obesity in children has not been fully studied and remains the subject of research and discussion in the scientific literature.

**Keywords:** psoriasis; children; polymorphism of genes *FADS1*, *APOE*, *APOA1*, *FTO*, *LIPC*

**For citation:** Novikova VP, Al Nawaiseh KhZH, Zavyalova AN, Karellov DA, Zaslavsky DV, Markovskaya IN, Buntovskaya AS, Trandina AE, Glushakov RI. Psoriasis and obesity: Comorbidity or a single genetic code? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-219>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Распространенность псориаза около 2–3% в популяции и примерно в 2/3 случаев встречается в первые 2 десятилетия жизни – в среднем в возрасте от 7 до 10 лет [1, 2]. Псориаз – это кожное заболевание, которое влияет не только на кожу, но и связано с проблемами отложения жировой ткани организма, а также ведет к хроническому низкоинтенсивному воспалению [3]. В настоящее время известно, что у молодых пациентов с псориазом частота сопутствующих заболеваний в возрасте до 20 лет в 2 раза выше, чем у их сверстников без псориаза [4]. Ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия и дислипидемия – основные сопутствующие метаболические заболевания [5–9]. Отмечено, что чем выше показатель PASI (индекс площади и тяжести псориаза), тем выше риск развития ожирения у этих пациентов [10].

В развитии ожирения в настоящее время подозревают ряд генов [11], влияющих на накопление метаболически активного висцерального жира [12], с последующим риском развития саркопении уже в подростковом и юношеском возрасте [13].

Генетический профиль детей с псориазом в разрезе развития метаболического синдрома, ожирения и саркопении ранее не изучался.

**Цель** – изучить полиморфизм генов *FADS1 rs174544*, *FADS1 rs174583*, *APOE rs769452*, *APOA1 rs1799837*, *FTO rs9939609*, *LIPC rs2070895* и их влияние на нутритивный статус у детей с псориазом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В одноцентровое одномоментное когортное исследование вошли 45 пациентов с псориазом в возрасте от 6 до 17 лет (средний возраст 14,05), из них 24 мальчика. Все дети были обследованы по единому протоколу: изучали анамнез жизни и болезни, тяжесть поражения кожи оценивали по шкале PASI; физическое развитие (ФР): рост, массу, окружности грудной клетки, талии, бедер изучали стандартными методиками; рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>); оценивали ФР и нутритивный статус (НС) по таблицам Antro Plus WHO с определением Z-score. Методом биоимпедансометрии (МЕДАСС) исследовали

компонентный состав тела: активную клеточную массу (АКМ), долю %АКМ, жировую массу и ее долю (%ЖМ), тощую и скелетно-мышечную массу (СММ).

Молекулярно-генетическое исследование проводили на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). Взятие образцов цельной крови у лиц, включенных в обследование, производилось в вакуумную систему типа «Vacuett» с 6% ЭДТА (Greiner Bio-one, Австрия). Выделение нуклеиновых кислот выполняли комплектом реагентов «ДНК-ЭКС ПРЕСС-кровь» на основе лизирующего раствора (Литех, Россия). Генетический профиль обследуемых пациентов включал в себя набор однонуклеотидных полиморфизмов генов *FADS1 (rs174544)*, *FADS1 (rs174583)*, *APOE (rs769452)*, *APOA1 (rs1799837)*, *FTO (rs9939609)*, *LIPC (rs2070895)*, выполняли наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Литех, Россия), где амплифицируются параллельно 2 реакции с 2 аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ- Прайм (ДНК-Технология, Россия), результаты анализа формировались в 3 заключения: аллель1, гетерозигота, аллель2.

Исследование соответствовало «Этическим принципам проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», провозглашенным Хельсинкской декларацией всемирной медицинской ассоциации. Родители (законные представители) или сами дети в возрасте старше 15 лет дали письменные разрешения о возможности проведения диагностических и антропометрических процедур перед исследованием. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО СПбГПМУ 08.11.2023 протокол № 32/01.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных (%) показателей. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка и критерия Краскела – Уоллиса (если распределение отличное от нормального).

В том случае, когда статистически значимые различия были обнаружены, то использовался U-критерий Манна – Уитни. Однофакторный дисперсионный анализ, если распределение нормальное, в том случае, когда статистически значимые различия были обнаружены, то использовался T-критерий Стьюдента для непарных выборок. Значимым принимали уровень  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании преобладают дети подросткового возраста обоих полов. Половозрастное распределение пациентов представлено в *табл. 1*.

В анамнезе у 9% детей наблюдается частая заболеваемость ОРВИ, 17% детей страдают аллергическим ринитом. Из аллергоанамнеза стоит выделить наличие следующих аллергических реакций: пищевая аллергия (25%), лекарственная аллергия (17,5%), бытовая аллергия (4,7%),

- **Таблица 1.** Распределение пациентов по полу и возрасту
- **Table 1.** Distribution of patients by gender and age

Распределение по возрастным группам	Мальчики n = 24 (100%)	Девочки n = 21 (100%)
Второе детство, n = 4 (8,9%)	3 (12,5%)	1 (4,8%)
Подростковый возраст, n = 24 (53,3%)	13 (54,2%)	11 (52,4%)
Юношеский возраст, n = 17 (37,8%)	8 (33,3%)	9 (42,8%)

поллиноз (3%). Кожный синдром был выражен в среднем по шкале PASI 32,2 балла.

При осмотре кожных покровов наиболее частыми проявлениями псориаза являются шелушение кожи (100%), сухость кожи (96,9%), наличие зуда (92,2%), инфильтрация кожи (71,9%), гиперемия кожи (26,6%), лихенификации (6,4%), фолликулярный гиперкератоз (4,7%).

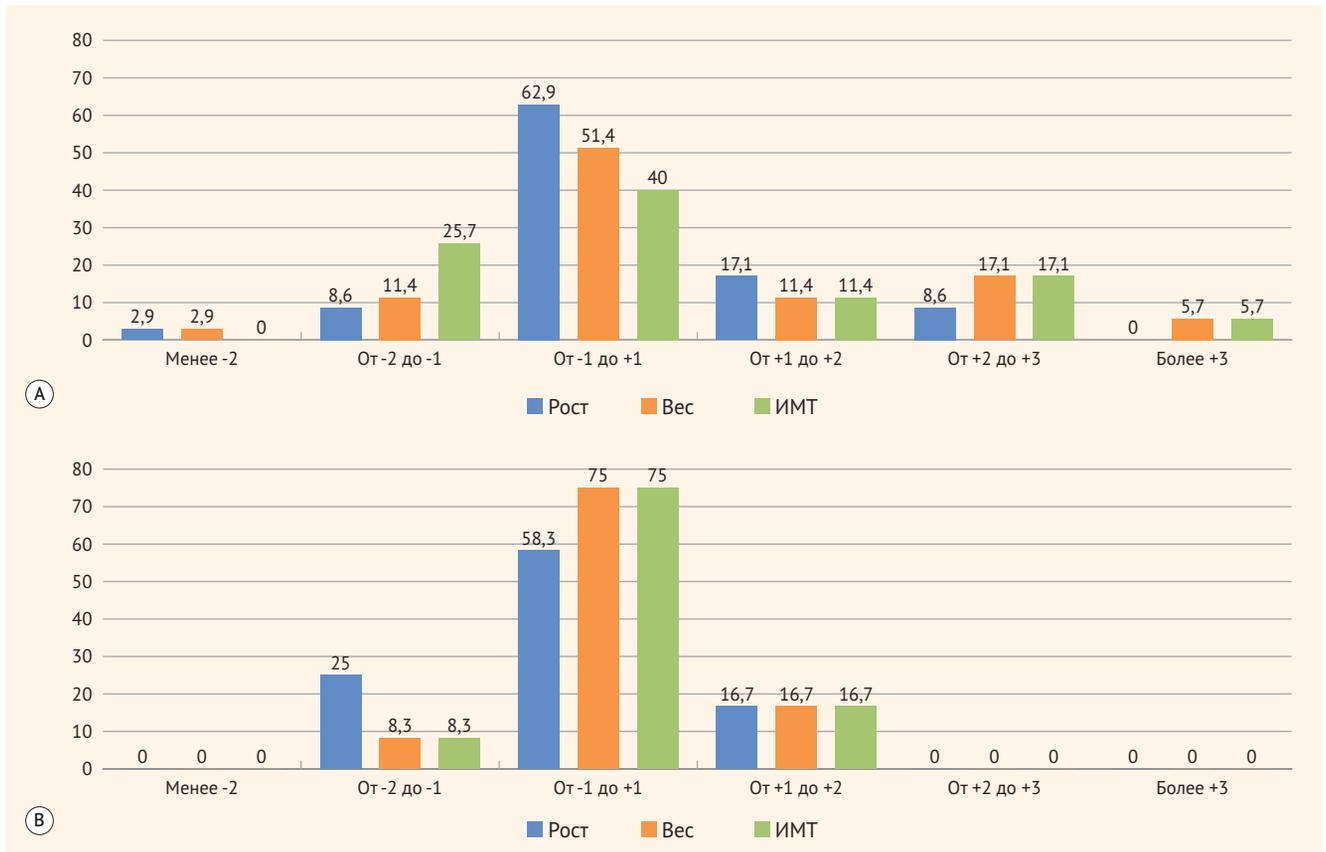
Для оценки ФР сравнивали показатели Z-score разных возрастных периодов. Возрастные группы подросткового и юношеского возраста в исследовании преобладают. ФР во всех группах детей распределено равномерно. В большинстве случаев развитие среднее гармоничное, соответствует Z-score от -1 до +1: Z-score роста 0,16 (-0,15; 0,48), Z-score массы тела 0,51 (-0,09; 1,107). Средний показатель ИМТ составил 22,6 кг/м<sup>2</sup> (20,288; 25,069), что превышает среднестатистические нормативы для подросткового и юношеского возраста, при этом Z-score ИМТ составил 1,706 (-0,175; 0,928) и был в пределах нормативов. ФР было оценено при помощи Z-score и представлено на *рис. 1*.

Окружность талии 74,2 см (76,3; 80,98), что составляет несколько большие параметры, чем характерные для детей этих возрастных групп. Соотношение талия / бедро составило 1,47 (1,388; 1,544).

Избыточная масса тела и ожирение наблюдаются в подростковом возрасте по показателям Z-score массы (17,1%) и ИМТ (5,7%) в основном у мальчиков.

Компонентный состав тела оценен с помощью биоимпедансометрии у всех пациентов. Наиболее

- **Рисунок 1.** Распределение детей по Z-score роста, массы и ИМТ в подростковом возрасте (A), юношеском возрасте (B)
- **Figure 1.** Distribution of children by Z-score of height, weight and BMI in adolescence (A) and young adulthood (B)



● **Таблица 2.** Полиморфизм генов в группе исследования и в зависимости от половой принадлежности  
 ● **Table 2.** Gene polymorphism in the study group and depending on gender

Гены	М	Д	М	Д	М	Д
<i>FADS1 rs174544</i>	A/A (n = 1)		C/A (n = 15)		C/C (n = 28)	
	1 (4,2%)	0	7 (29,2%)	9 (42,9%)	16 (66,6%)	12 (57,1%)
<i>FADS1 rs174583</i>	T/T (n = 2)		C/T (n = 19)		C/C (n = 24)	
	2 (8,3%)	0	7 (29,2%)	12 (57,1%)	15 (62,5%)	9 (42,9%)
<i>APOE rs769452</i>	Leu/Leu – 100%					
<i>APOA1 rs1799837</i>	T/T (n = 7)		C/T (n = 11)		C/C (n = 27)	
	4 (16,7%)	3 (14,3%)	3 (12,5%)	8 (38,1%)	17 (70,8%)	10 (47,6%)
<i>FTO rs9939609</i>	A/A (n = 15)		A/T (n = 22)		T/T (n = 8)	
	7 (29,2%)	8 (38,1%)	12 (50%)	10 (47,6%)	5 (20,8)	3 (14,3%)
<i>LIPC rs2070895</i>	A/A (n = 5)		G/A (n = 17)		G/G (n = 23)	
	3 (12,5%)	2 (9,5%)	12(50%)	5 (23,8%)	9 (37,5%)	14 (66,7%)

значимыми показателями являются жировая масса 18,06 кг (13,25; 22,88), процент жировой массы 24,85% (21,86; 27,84), умеренно превышающие нормативы для возраста. Тощая масса 46,2 кг (40,40; 51,00), АКМ 26,5 кг (22,21; 30,85), ее доля 56,06% (53,47; 58,66) соответствовали средним значениям для пола и возраста. Компонентный состав тела имеет прямую связь с физическим развитием детей. Избыток жировой массы, сочетающийся с избытком тощей, активной клеточной и скелетно-мышечной массы свидетельствует о прогрессивном увеличении всех показателей биоимпедансометрии у детей с избыточной массой тела и ожирением.

Полиморфизм изученных генов представлен в *табл. 2*.

Для детей с избыточной массой тела и ожирением характерны аллели CC генов *FADS1 rs174544* и *FADS1 rs174583*, также часто встречается аллель CC гена *APOA1 rs1799837*. *APOE rs769452*, аполиipoprotein E, встречается только гомозиготный вариант Leu/Leu. Для генов *FADS1 rs174544* и *FADS1 rs174583* статистически значимые различия отсутствуют между аллелями Z-score физического развития и жировой массой, а также ее долей (%ЖМ) ( $p > 0,05$ ).

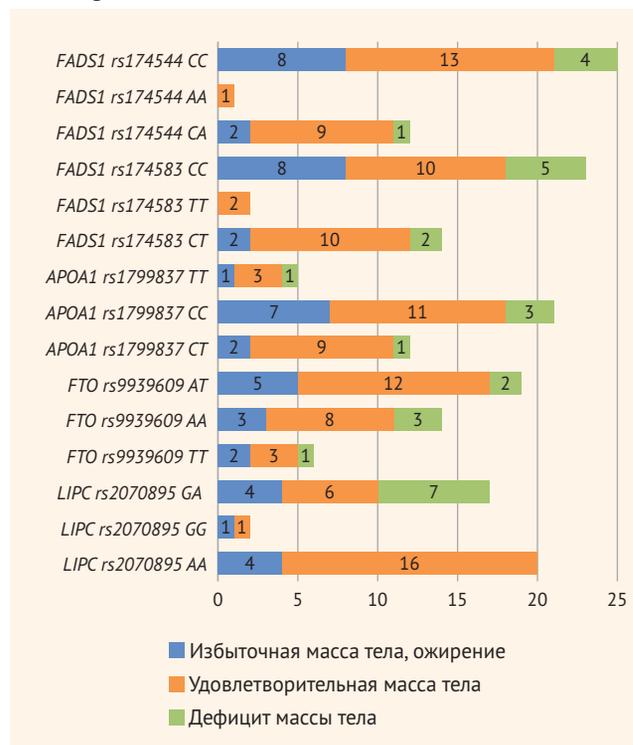
Распределение генов в зависимости от нутритивного статуса пациента представлено на *рис. 2*.

В то же время статистические различия имеются среди носителей аллелей CC *FADS1 rs174583* в формировании большей, чем у детей с удовлетворительным нутритивным статусом, АКМ и СММ. Этот факт подтверждает, что избыток массы тела у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением формируется не только за счет накопления жировой, но и мышечной массы детьми [12, 14]. Также носители аллеля C/T *FADS1 rs174583* имеют низкий уровень АКМ и СММ и доли %АКМ, что может быть предиктором развития саркопении у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением [12, 13] (*рис. 3*).

Ген *APOE rs769452* встречается только в одном варианте Leu/Leu у всех пациентов с псориазом. У детей с избытком массы тела и ожирением встречается чаще аллель CC

● **Рисунок 2.** Нутритивный статус в зависимости от аллелей исследуемых генов

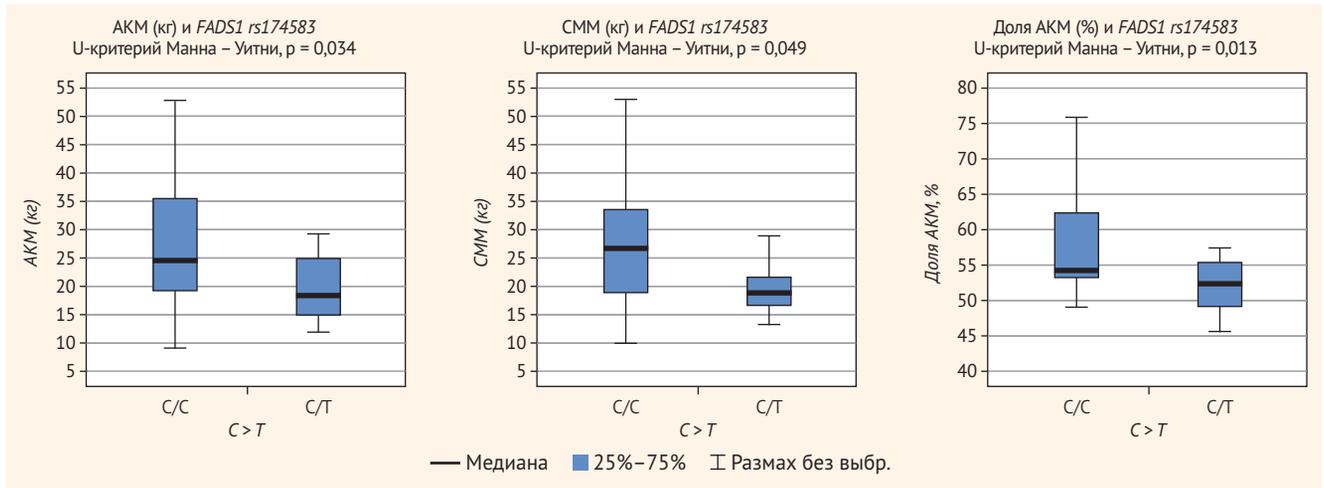
● **Figure 2.** Nutritional status depending on the alleles of the studied genes



гена *APOA1 rs1799837*, при этом статистически значимых различий с компонентами состава тела не получено ( $p > 0,05$ ). Для гена *LIPC rs2070895* также не выявлена разница в преобладающих аллелях и нет связи между аллелями и компонентами состава тела ( $p > 0,05$ ).

Ген *FTO rs9939609* чаще всего встречался в аллелях A/T и A/A у детей с избытком массы тела и ожирением. При этом имеются статистически значимые различия для разных аллелей и содержанием скелетно-мышечной ткани в организме. Для носителей аллеля T/T – наиболее

● **Рисунок 3.** Корреляционные связи между аллелями *FADS1 rs174583* и компонентами состава тела: АКМ, СММ, %АКМ  
 ● **Figure 3.** Correlation relationships between alleles *FADS1 rs174583* and body composition components: ACM, SMM, %ACM



Примечание. АКМ – активная клеточная масса, СММ – скелетно-мышечная масса.

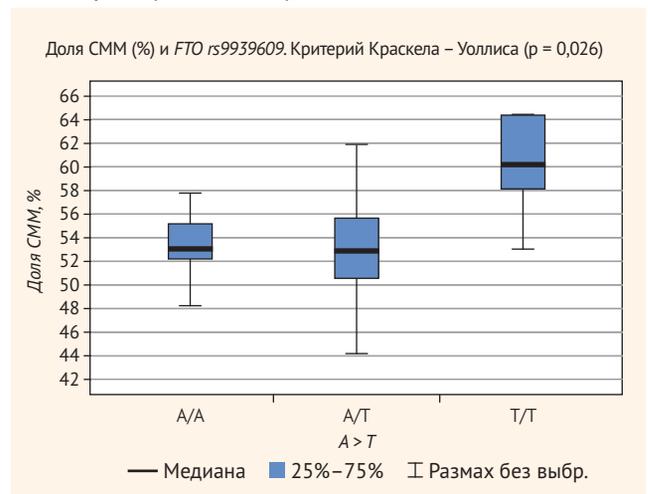
высокая доля %СММ ( $p = 0,026$ ) (рис. 4). При сравнении аллелей и %СММ попарно (U-критерием Манна – Уитни) статистически значимые различия выявлены ( $p < 0,05$ ) между А/А и Т/Т ( $p = 0,028$ ), А/Т и Т/Т ( $p = 0,008$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие генетической предрасположенности к ожирению или нарушению липидного обмена как в части контроля за преобразованием полиненасыщенных жирных кислот, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), так и в контроле чувства насыщения, имеет колоссальное значение на развитие ожирения. Дети в этом случае как пластичный материал – изменяя питание, применяя различные варианты лечения основного заболевания и воздействуя на низкоинтенсивное воспаление, есть шанс предотвратить развитие морбидного ожирения и риск раннего летального исхода от кардиологических причин.

*FADS1* (Fatty acid desaturase 1) – фермент десатураза жирных кислот 1, катализирует преобразование полиненасыщенных кислот  $\omega$ -3 и  $\omega$ -6. Несмотря на то что данный ген влияет на формирование ожирения, он также оказывает непосредственное влияние на развитие псориаза. *FADS1* распространен в европейской популяции, однако в зависимости от маркеров гена его биологические эффекты могут различаться. Для гена *FADS1 rs174583* аллели С/Т предполагают более низкие уровни триглицеридов сыворотки крови [15]. Пациенты с генотипом Т/Т имели наиболее низкие показатели глюкозы сыворотки, в то же время была обнаружена значимая положительная связь между генотипом Т/Т и вероятностью высокого уровня триглицеридов как в необработанной (ОШ 3,21; 95% ДИ 1,02–10,14), так и в скорректированной (ОШ 3,58; 95% ДИ 1,07–11,97) моделях с учетом различных факторов [15]. В нашем исследовании ген С/С и в меньшей степени С/Т имеет статическую взаимосвязь с полученными данными компонентного состава тела: АКМ ( $p = 0,034$ ), долей АКМ ( $p = 0,013$ ), СММ ( $p = 0,049$ ). В то же время носителей ТТ аллели *FADS1 rs174583* было двое, и оба

● **Рисунок 4.** Корреляционные связи между аллелями *FTO rs9939609* и компонентами состава тела %СММ  
 ● **Figure 4.** Correlations between *FTO rs9939609* alleles and body composition components % SMM



с удовлетворительным нутритивным статусом. Распределение генотипов *FADS1 rs174544* и *FADS1 rs174583* заметно различается в зависимости от этнической принадлежности, и отражает эволюционное преимущество генотипов, обеспечивающих активный синтез длинноцепочечных ПНЖК с появлением в рационе линолевой кислоты на фоне низкого содержания арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот. Открытие различий в воздействии ПНЖК в зависимости от вариаций генотипов *FADS* может дать новые возможности для разработки стратегий персонализированного питания, основанных либо на генотипе конкретного человека, либо на распределении генотипов в конкретных популяциях [16].

*APOA1*, аполипротеин А1, участвует в метаболизме жирных кислот как кардиопротектор. *APOA1* – наиболее распространенный компонент ЛПВП [17]. Уровень ЛПВП у лиц с генотипом ТТ был значительно снижен ( $p < 0,05$ ) у пациентов с ожирением и избыточным весом [18], а также ранними инфарктами и инсультами [19]. Моноаллели гена *APOE rs769452* отражают наличие дислипидемии

у детей с хроническими дерматозами и без него [20, 21]. В нашем исследовании наиболее часто встречался вариант *CC APOA1 rs1799837* у детей с избыточной массой тела, при этом значимых корреляций с компонентами состава тела, ИМТ и Z-score массы тела не получено.

Ген *FTO* (fat mass and obesity associated) кодирует белок FTO, вовлеченный в энергетический обмен и влияющий на метаболизм в целом. Экспрессия гена происходит в основном в клетках гипоталамуса и регулируется посредством процессов, ответственных за чувства насыщения и голода. Ген *FTO rs9939609* чаще выявляется в гомозиготном состоянии Т/Т [22–24]. В нашем исследовании статистические взаимосвязи данного гена и параметров физического развития отмечаются по доле СММ ( $p = 0,023$ ). Сравнивая между собой аллели данного гена, было выявлено: А/А и Т/Т ( $p = 0,028$ ), А/Т и Т/Т ( $p = 0,008$ ), что свидетельствует о большем влиянии А/А и А/Т на развитие морбидного ожирения у детей.

Распространенный генетический вариант в промоторной области гена липазы печени [*LIPC* –250 G/G (*rs2070895*)] имеет неоднозначную связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Генотипы АА или АГ по *rs2070895* были связаны с атеросклерозом сонных артерий у внешне здоровых участников, вероятно, из-за снижения обратного транспорта холестерина и накопления субфракции ЛПВП 2, богатой

триглицеридами и бедной эфирами холестерина, которая может стать дисфункциональной [25–29]. Функциональный гаплотип *LIPC* липазы печени может снижать уровень ЛПВП и подавляется триглицеридами. Снижение активности ЛПВП может быть вызвано снижением транскрипции. Этот молекулярный механизм регуляции генов в липидном профиле требует дальнейшего изучения [30].

## ВЫВОДЫ

Ожирение и псориаз, имея разные корни, могут регулироваться одними генами. Этот факт отражается в увеличении детей с избыточной массой тела и ожирением в возрастном аспекте у детей с выраженными обострениями кожного синдрома. Однако взаимосвязь между псориазом и ожирением у детей до конца не изучена и остается предметом исследований и дискуссий в научной литературе. Знание генотипа, ответственного за контроль чувства насыщения, а также преобразования ПНЖК, ЛПВП может позволить обеспечить детей таргетной терапией как основного заболевания, так и способствовать профилактике ожирения в будущем.



Поступила / Received 03.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.05.2025

Принята в печать / Accepted 20.05.2025

## Список литературы / References

- Süßmuth K, Magnolo N, Oji V, Koll PO, Striegel A, Tantcheva-Poór I. Inflammatory dermatoses in children and adolescents : Diagnosis and treatment of atopic dermatitis and psoriasis. *Dermatologie*. 2024;75(4):325–339. <https://doi.org/10.1007/s00105-023-05257-9>.
- Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, Sugarman J, Hebert AA, Friedlander SF et al. Pediatric psoriasis: evolving perspectives. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):170–181. <https://doi.org/10.1111/pde.13382>.
- Mehta H, Narang T, Dogra S, Handa S, Hatwal J, Batta A. Cardiovascular Considerations and Implications for Treatment in Psoriasis: An Updated Review. *Vasc Health Risk Manag*. 2024;20:215–229. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S464471>.
- Phan K, Lee G, Fischer G. Pediatric psoriasis and association with cardiovascular and metabolic comorbidities: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(4):661–669. <https://doi.org/10.1111/pde.14208>.
- Cho SI, Kim YE, Jo SJ. Association of Metabolic Comorbidities with Pediatric Psoriasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Dermatol*. 2021;33(3):203–213. <https://doi.org/10.5021/ad.2021.33.3.203>.
- Tollefson MM, Van Houten HK, Asante D, Yao X, Maradit Kremers H. Association of Psoriasis With Comorbidity Development in Children With Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(3):286–292. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2017.5417>.
- Aalemi AK, Hamdard AG, Chen H. Association of metabolic syndrome with pediatric psoriasis: a case-control study in Kabul, Afghanistan. *Int J Dermatol*. 2020;59(4):451–456. <https://doi.org/10.1111/ijd.14805>.
- Dhaher SA, Alyassiry F. Screening for Comorbid Cardiovascular Risk Factors in Pediatric Psoriasis Among Iraqi Patients: A Case-Control Study. *Cureus*. 2021;13(9):e18397. <https://doi.org/10.7759/cureus.18397>.
- Mendiratta V, Meena AK, Verma B, Jain A. Comorbidities in Paediatric Psoriasis: Experience from a Tertiary Care Centre. *Indian J Dermatol*. 2023;68(5):492–496. [https://doi.org/10.4103/ijd.ijd\\_276\\_23](https://doi.org/10.4103/ijd.ijd_276_23).
- Sendrea AM, Cristea S, Salavastu CM. Nutritional Status in Pediatric Psoriasis: A Case-Control Study in a Tertiary Care Referral Centre. *Children*. 2024;11(7):885. <https://doi.org/10.3390/children11070885>.
- Евдокимова НВ, Новикова ВП, Нахимов ТА, Нахимова УА, Бунтовская АС, Трандина АЕ и др. Роль полиморфизмов гена (*AGT*: с. 174С>Т и *AGT*: с. 235Т>С) у детей с ожирением и кардиометаболическими нарушениями. *Медицинский совет*. 2024;18(19):116–124. <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.
- Евдокимова НВ, Новикова ВП, Нахимов ТА, Нахимова УА, Бунтовская АС, Трандина АЕ et al. Role of angiotensinogen gene polymorphisms (*AGT*: с. 174С>Т and *AGT*: с. 235Т>С) in children with obesity and cardiometabolic disorders. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):116–124. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-387>.
- Кари АЕ, Евдокимова НВ. Особенности композиционного состава тела у детей с различной степенью ожирения. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):107–113. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.29.16.011>.
- Кари АЕ, Евдокимова НВ. Features of body composition in children with varying degrees of obesity. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):107–113. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.29.16.011>.
- Завьялова АН, Трошкина МЕ, Щербак ЛА, Новикова ВП. Саркопеническое ожирение у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;1(1):134–141. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>.
- Завьялова АН, Трошкина МЕ, Щербак ЛА, Новикова ВП. Саркопеническое ожирение у детей. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):134–141. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-209-1-134-141>.
- Яковлева МН, Шалыт ВИ, Завьялова АН, Евдокимова НВ, Скобелева КВ и др. Компонентный состав тела у детей с саркопеническим ожирением методом биоимпедансометрии аппаратами Диамант Ауст и АВС-02 МЕДАСС. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024621761, 22.04.2024. Заявка № 2024621409 от 15.04.2024. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/isgnon>.
- Khodarahmi M, Nikniaz L, Abbasalizad Farhangi M. The Interaction Between Fatty Acid Desaturase-2 (FADS2) rs174583 Genetic Variant and Dietary Quality Indices (DASH and MDS) Constructs Different Metabolic Phenotypes Among Obese Individuals. *Front Nutr*. 2021;8:669207. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.669207>.
- Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, Gonzalez-Casanova I, Ramakrishnan U, Meldrum S et al. *FADS1* and *FADS2* Polymorphisms Modulate Fatty Acid Metabolism and Dietary Impact on Health. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:21–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-082018-124250>.
- Wang X, He J, Guo H, Mu L, Hu Y, Ma J et al. Interactions of six SNPs in *APOA1* gene and types of obesity on low HDL-C disease in Xinjiang pastoral area of China. *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):187. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0581-8>.
- Bouhaneim H, Bandera-Merchán B, Hernández-Alonso P, Moreno-Morales N, Tinahones FJ, Lozano J et al. Association between the *APOA2 rs3813627* Single Nucleotide Polymorphism and HDL and *APOA1* Levels Through BMI. *Biomedicines*. 2020;8(3):44. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8030044>.
- Balcioğlu H, Özkan Pehlivanoğlu EF, Bilge U, Mert KU, Dural M, Erzurumluoğlu Gökalp E et al. Can prothrombotic gene variants and *Apoa1 rs5069* polymorphism be the predictors of early myocardial

- infarctions? *Turk J Med Sci.* 2024;54(4):682–687. <https://doi.org/10.55730/1300-0144.5837>.
20. Blokhina AV, Ershova AI, Kiseleva AV, Sotnikova EA, Zharikova AA, Zaichenoka M et al. Spectrum and Prevalence of Rare *APOE* Variants and Their Association with Familial Dysbetalipoproteinemia. *Int J Mol Sci.* 2024;25(23):12651. <https://doi.org/10.3390/ijms252312651>.
21. Matsunaga A, Saito T. Impact of Apolipoprotein E Variants: A Review of Naturally Occurring Variants and Clinical Features. *J Atheroscler Thromb.* 2025;32(3):281–303. <https://doi.org/10.5551/jat.65393>.
22. Ursu RI, Badiu C, Cucu N, Ursu GF, Craciunescu I, Severin E. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. *J Med Life.* 2015;8(2):232–238. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4392093/>.
23. da Fonseca ACP, Abreu GM, Zembrzuski VM, Campos Junior M, Carneiro JRI, Nogueira Neto JF et al. The association of the fat mass and obesity-associated gene (FTO) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:667–684. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S199542>.
24. Reuter CP, Burgos MS, Bernhard JC, Tornquist D, Klinger EI, Borges TS et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (FTO) and family history for obesity. *J Pediatr.* 2016;92(5):493–498. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.005>.
25. Zago VHS, Parra ES, Virginio VWM, Vendrame F, Gomes ÉL, Scherrer DZ et al. Lipase C, Hepatic Type -250A/G (rs2070895) Variant Enhances Carotid Atherosclerosis in Normolipidemic and Asymptomatic Individuals from Brazil. *Lipids.* 2020;55(3):225–237. <https://doi.org/10.1002/lipd.12232>.
26. Свеклина ТС, Шустов СБ, Колюбаева СН, Кучмин АН, Козлов ВА, Смирнова ЕВ, Жарков А.В. Метаболические биомаркеры у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Сахарный диабет.* 2024;27(1):15–24. <https://doi.org/10.14341/DM13028>.
27. Svekлина ТS, Shustov SB, Kolyubayeva SN, Kuchmin AN, Kozlov VA, Smirnova EV, Zharkov AV. Metabolic biomarkers in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction. *Diabetes Mellitus.* 2024;27(1):15–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13028>.
28. Kulaeva ED, Volchik VV, Bocharova OV, Teplakova ED, Shkurat MA, Derevyanchuk EG, Mashkina EV. Association of SNPs in Lipid Metabolism Gene Single Nucleotide Polymorphism with the Risk of Obesity in Children. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2021;25(6):419–425. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2020.0343>.
29. Волькенштейн П, Заславский ДВ, Соболев АВ, Скрек СВ, Юновидова АА, Васильев НЮ и др. Псориатическая триада, или утерянный клинический ответ. *Клиническая дерматология и венерология.* 2020;19(6):935–942. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061935>.
30. Wolkenstein P, Zaslavsky DV, Sobolev AV, Skrek SV, Yunovidova AA, Vasiliev NY et al. Psoriatic triada, or the lost clinical response. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya.* 2020;19(6):935–942. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202019061935>.
31. Колтунцева ИВ, Баирова СВ, Сахро ЛВ. Ожирение у детей. Как избежать избыточных проблем. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(3):90–91. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bkeuzl>.
32. Koltuntseva IV, Bairova SV, Sakhno LV. Obesity in children. How to avoid unnecessary problems. *Children's Medicine of the North-West.* 2021;9(3):90–91. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bkeuzl>.
33. Liao YH, Er LK, Wu S, Ko YL, Teng MS. Functional Haplotype of *LIPC* Induces Triglyceride-Mediated Suppression of HDL-C Levels According to Genome-Wide Association Studies. *Genes.* 2021;12(2):148. <https://doi.org/10.3390/genes12020148>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – В.П. Новикова, А.Н. Завьялова

Концепция и дизайн исследования – В.П. Новикова, А.Н. Завьялова, Д.В. Заславский, Р.И. Глушаков

Написание текста – А.Н. Завьялова

Сбор и обработка материала – Х.З.Х. Аль-Навайсех, И.Н. Марковская, А.С. Бунтовская, А.Е. Трандина

Обзор литературы – А.Н. Завьялова

Анализ материала – А.С. Бунтовская, А.Е. Трандина, Р.И. Глушаков

Статистическая обработка – Д.А. Карелов

Редактирование – В.П. Новикова, Д.В. Заславский

Утверждение окончательного варианта статьи – В.П. Новикова, Д.В. Заславский, Р.И. Глушаков

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriya P. Novikova, Anna N. Zavyalova, Denis VL. Zaslavsky

Study concept and design – Valeriya P. Novikova, Anna N. Zavyalova, Ruslan I. Glushakov

Text development – Anna N. Zavyalova

Collection and processing of material – Khaled Zakaria H. Al Nawaiseh, Irina N. Markovskaya, Alexandra S. Buntovskaya, Alexandra E. Trandina

Literature review – Anna N. Zavyalova

Material analysis – Alexandra S. Buntovskaya, Alexandra E. Trandina, Ruslan I. Glushakov

Statistical processing – Dmitrii A. Karelov

Editing – Valeriya P. Novikova, Denis VL. Zaslavsky

Approval of the final version of the article – Valeriya P. Novikova, Denis VL. Zaslavsky, Ruslan I. Glushakov

#### Информация об авторах:

**Новикова Валерия Павловна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; [novikova-vp@mail.ru](mailto:novikova-vp@mail.ru)

**Аль-Навайсех Халед Закария Хуссейн**, аспирант кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0000-9542-8533>; [nawaisehkhaleedzakaria@mail.ru](mailto:nawaisehkhaleedzakaria@mail.ru)

**Завьялова Анна Никитична**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, врач-диетолог клиники, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>; [anzavjalova@mail.ru](mailto:anzavjalova@mail.ru)

**Карелов Дмитрий Алексеевич**, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>; [d.kareloff@mail.ru](mailto:d.kareloff@mail.ru)

**Заславский Денис Владимирович**, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; [venerology@gmail.com](mailto:venerology@gmail.com)

**Марковская Ирина Николаевна**, студент, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-6823-3463>; [inmar25@mail.ru](mailto:inmar25@mail.ru)

**Бунтовская Александра Сергеевна**, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (клеточных технологий) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

**Трандина Александра Евгеньевна**, врач клинической лабораторной диагностики научно-исследовательской лаборатории (тканевой инженерии) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

**Глушаков Руслан Иванович**, д.м.н., начальник научно-исследовательского отдела медики-биологических исследований Научно-исследовательского центра, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

#### **Information about the authors:**

**Valeriya P. Novikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, The Head of Department of Propedeutics of Childhood Diseases, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

**Khaled Zakaria H. Al Nawaiseh**, Postgraduate Student, Department of Dermatovenereology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-9542-8533>; nawaisehkhaledzakaria@mail.ru

**Anna N. Zavyalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propedeutics of Childhood Diseases; Dietitian of the Clinic, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>; anzavjalova@mail.ru

**Dmitrii A. Karelov**, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3117-9450>; dkareloff@mail.ru

**Denis V. Zaslavsky**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Dermatovenereology, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5936-6232>; venerology@gmail.com

**Irina N. Markovskaya**, Student, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6823-3463>; inmar25@mail.ru

**Alexandra S. Buntovskaya**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Research Laboratory (Cellular Technologies) of the Research Department (Medical and Biological Research) of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5816-9736>; sandrarebel@mail.ru

**Alexandra E. Trandina**, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics of the Research Laboratory (Tissue Engineering) of the Research Department (Biological Research) of the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1875-1059>; sasha-trandina@rambler.ru

**Ruslan I. Glushakov**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Medical and Biological Research of the Scientific Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

## Роль эмолентов-плюс при пеленочном дерматите

И.Н. Захарова<sup>1✉</sup>, zakharova-rmapo@yandex.ru, О.В. Зайцева<sup>2</sup>, Е.С. Феденко<sup>3</sup>, А.Н. Пампура<sup>1,4</sup>, Н.Н. Мурашкин<sup>5,6,7</sup>, В.В. Пупыкина<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

<sup>3</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1

<sup>6</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

<sup>7</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

### Резюме

У новорожденных и детей раннего возраста кожа отличается относительной морфофункциональной незрелостью, сниженной степенью дифференцировки структурных элементов и толщиной эпидермального и дермального слоев, вследствие чего наблюдается повышенная восприимчивость к воздействию экзогенных факторов и повышенный риск проникновения патогенов, что увеличивает вероятность развития инфекционных и воспалительных процессов. Пеленочный дерматит является распространенным воспалительным заболеванием кожи, которое значительно снижает качество жизни ребенка и его родителей. Основными симптомами являются покраснение, отечность и дискомфорт в области подгузника. Эффективное лечение и профилактика пеленочного дерматита требуют восстановления и укрепления кожного барьера, а также обеспечения достаточного увлажнения кожи. В данной статье рассматриваются анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных и детей раннего возраста, определяющие ее повышенную чувствительность и уязвимость к внешним воздействиям. Подробно анализируются факторы, способствующие развитию пеленочного дерматита, включая повышенную влажность, трение, воздействие мочи и кала, а также нарушение барьерной функции кожи. Особое внимание уделено профилактике и лечению пеленочного дерматита при использовании средств, обладающих барьерными свойствами, в частности эмолентов. Основная задача эмолентов – восстановление липидного барьера кожи, ее питание и глубокое увлажнение, обогащение необходимыми липидами и аминокислотами, уменьшение раздражения и зуда, придание мягкости и эластичности детской коже. Современные технологии позволили усилить восстанавливающую барьерную функцию эпидермиса за счет использования средств с регенеративным потенциалом – эмолентов-плюс, содержащих не только увлажняющие и смягчающие компоненты, но и дополнительные ингредиенты, такие как пребиотики, антиоксиданты и противовоспалительные вещества, для профилактики и лечения пеленочного дерматита.

**Ключевые слова:** кожный барьер, младенцы, пеленочный дерматит, эмоленты, средства ухода

**Для цитирования:** Захарова И.Н., Зайцева О.В., Феденко Е.С., Пампура А.Н., Мурашкин Н.Н., Пупыкина В.В. Роль эмолентов-плюс при пеленочном дерматите. *Медицинский совет*. 2025;19(11):123–132. <https://doi.org/10.21518/ms2025-252>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The role of emollients is a plus in diaper dermatitis

Irina N. Zakharova<sup>1✉</sup>, zakharova-rmapo@yandex.ru, Olga V. Zaytseva<sup>2</sup>, Elena S. Fedenko<sup>3</sup>, Alexander N. Pampura<sup>1,4</sup>, Nikolay N. Murashkin<sup>5,6,7</sup>, Viktoria V. Pupykina<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

<sup>3</sup> National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>4</sup> Veltitshev Research and Clinical Institute for Pediatrics and Pediatric Surgery of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

<sup>5</sup> National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia

<sup>6</sup> Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

<sup>7</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia

**Abstract**

In newborns and young children, the skin is characterized by relative morphofunctional immaturity, a reduced degree of differentiation of structural elements and the thickness of the epidermal and dermal layers, resulting in increased susceptibility to exogenous factors and an increased risk of pathogens, which increases the likelihood of infectious and inflammatory processes. Diaper dermatitis is a common inflammatory skin disease that significantly reduces the quality of life of the child and his parents. The main symptoms are redness, swelling and discomfort in the diaper area. Effective treatment and prevention of diaper dermatitis require restoration and strengthening of the skin barrier, as well as ensuring sufficient skin hydration. This article examines the anatomical and physiological features of the skin of newborns and young children that determine its increased sensitivity and vulnerability to external influences. The factors contributing to the development of diaper dermatitis are analyzed in detail, including increased humidity, friction, exposure to urine and feces, as well as a violation of the barrier function of the skin. Particular attention is paid to the role of emollients-plus – modern products containing not only moisturizing and softening components, but also additional ingredients such as prebiotics, antioxidants and anti-inflammatory substances for the prevention and treatment of diaper dermatitis.

**Keywords:** skin barrier, infants, diaper rash, emollients, care products

**For citation:** Zakharova IN, Zaytseva OV, Fedenko ES, Pampura AN, Murashkin NN, Pupykina VV. The role of emollients is a plus in diaper dermatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-252>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Самым крупным, постоянно самообновляющимся, сложным и полифункциональным органом человека является кожа, которая покрывает поверхность тела и отделяет ее от внешнего мира. Основными функциями кожи являются:

- 1) терморегуляция: участие в поддержании постоянной температуры тела посредством теплоотдачи и потоотделения;
- 2) сенсорное восприятие: обеспечение чувствительности к различным раздражителям благодаря наличию многочисленных нервных окончаний;
- 3) газообмен: участие в дыхании через поглощение кислорода и выделение углекислого газа;
- 4) поддержание водно-электролитного баланса: регуляция содержания воды и электролитов в организме через процессы потоотделения;
- 5) иммунологическая защита: предотвращение проникновения патогенных микроорганизмов и участие в иммунных реакциях;
- 6) физическая защита: обеспечение механической защиты внутренних органов от внешних воздействий.

Площадь кожного покрова изменяется с возрастом: у новорожденных она составляет около 0,25 м<sup>2</sup>, к концу первого года жизни увеличивается до 0,43 м<sup>2</sup>, а у взрослого человека достигает 1,5–2 м<sup>2</sup> [1].

**АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОЖИ НОВОРОЖДЕННОГО**

Кожа представляет собой самый большой сенсорный орган и играет важную роль в становлении аффективной связи между матерью и ребенком в ранний постнатальный период [2].

Формирование кожи плода представляет собой поэтапный процесс, включающий последовательные этапы развития. На 4-й нед. эмбриогенеза кожный покров состоит из перидермы и базального эпителия, выполняющих

защитную функцию по отношению к воздействию амниотической жидкости [3, 4]. В период с 5-й по 8-ю нед. в базальном слое закладываются меланоциты – клетки, ответственные за пигментобразование. К 8–11-й нед. гестации формируется шиповатый слой кератиноцитов. Начиная с 9-й нед. развивается система волосяных фолликулов. С 12-й по 16-ю нед. кожный покров состоит из двух шиповатых слоев, базальной мембраны, десмосомных соединений и развивающихся волосяных фолликулов. На последующих этапах формируется зернистый слой, а начиная с 23-й нед. перидерма замещается роговым слоем. Полный морфогенез эпидермиса завершается к 26-й нед. внутриутробного развития [5].

У новорожденных и детей грудного возраста кожа характеризуется рядом морфологических и функциональных особенностей, отличающихся от кожных структур взрослого организма [6]. Так, коллагеновые волокна дермы младенцев более однородны по размеру, равномерно распределены и имеют менее выраженную плотность. Поверхностный кожный микрорельеф представлен более тесно расположенной сетью линий по сравнению с кожей взрослого человека.

Эпидермис новорожденного включает базальный слой, 2–3 слоя шиповатых клеток, зернистый слой и 5–6 рядов слабосвязанных роговых клеток. Несмотря на наличие всех основных слоев, эпидермис остается морфологически незрелым, что отражается на барьерной функции. Клетки зернистого слоя характеризуются более высокой плотностью укладки. Роговой слой представлен несколькими рядами корнеоцитов, соединенных между собой слабыми межклеточными связями, что способствует их легкому физиологическому слущиванию [7–9].

Пограничная структура между эпидермисом и дермой (дермоэпидермальный переход) отличается сглаженностью, а базальная мембрана эпителия состоит из четырех слабо дифференцированных субкомпонентов. Подобное строение обуславливает слабую устойчивость соединения эпидермиса с дермой и предрасположенность к развитию отдельных форм буллезных дерматозов [10].

Дерма у новорожденных и грудных детей представлена недостаточно сформированными слоями, имеет преимущественно клеточное строение – преобладают недифференцированные и тучные клетки. Из-за отсутствия выраженного ретикулярного слоя дерма остается мягкой и тонкой. В верхних отделах дермы обнаруживаются рыхлые соединительнотканые структуры, преимущественно состоящие из малодифференцированных клеток и тонких коллагеновых волокон, в то время как в более глубоких слоях преобладают зрелые фибробласты и более массивные коллагеновые пучки. Для кожи новорожденного характерна высокая гидрофильность тканей, что способствует усиленному накоплению влаги и электролитов в эпидермально-дермальном комплексе. Это определяет особенности водно-солевого обмена и адаптационные механизмы кожного барьера новорожденного в постнатальном периоде [9].

К моменту рождения эпидермальный барьер кожи обладает способностью противостоять воздействиям внешней (внеутробной) среды, однако его структурно-функциональное созревание продолжается на протяжении первых лет жизни [11].

Для кожи младенцев характерны повышенные показатели трансэпидермальной потери влаги (ТЭПВ), а также сниженное содержание натурального увлажняющего фактора (NMF). Эти физиологические особенности свидетельствуют о функциональной незрелости и ограниченной эффективности кожного барьера в раннем постнатальном периоде [12].

Важнейшим компонентом системы кожной защиты является кислотная мантия – поверхностная пленка, состоящая из кожного сала, пота и органических кислот. Кислая среда на поверхности кожи регулирует микробиоценоз, ограничивая рост патогенной микрофлоры, а также оказывает влияние на активность pH-чувствительных ферментов, задействованных в синтезе и реорганизации межклеточного липидного матрикса – ключевого звена эпидермального барьера проницаемости [12].

## КОМПОНЕНТЫ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО БАРЬЕРА И ИХ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПОДДЕРЖАНИЯ ЗДОРОВЬЯ КОЖИ

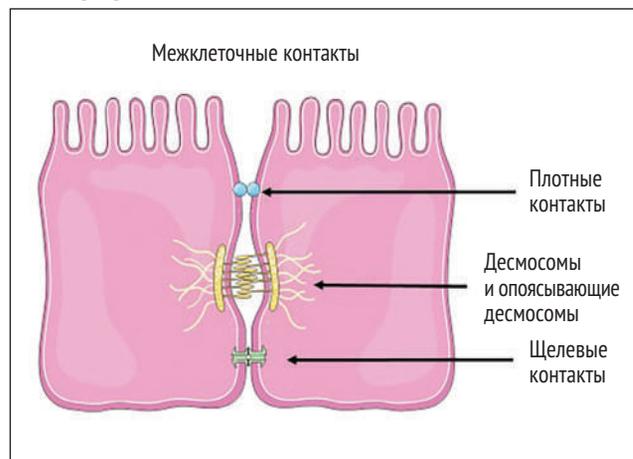
Эпидермальный барьер характеризуется рядом адаптивных морфофункциональных особенностей, которые формируют основу его защитной способности и обеспечивают поддержание физиологического уровня гидратации кожного покрова [13].

**Плотные контакты и десмосомы** обеспечивают прочную межклеточную адгезию между кератиноцитами, способствуя герметизации межклеточного пространства (рис. 1) [14]. Эти структуры ограничивают парацеллюлярный транспорт, осуществляя селективную блокаду диффузии макромолекул и жидкостей, что обеспечивает снижение ТЭПВ и поддержание водного гомеостаза в роговом слое [13].

**Аквапорины** – трансмембранные белки, выполняющие функцию высокоселективных водных каналов, локализованных в мембранах метаболически активных кератиноцитов. В терминально дифференцированных клетках рогового слоя – кератиноцитах – аквапорины

● **Рисунок 1.** Межклеточные контакты: плотные контакты и десмосомы [14]

● **Figure 1.** Intercellular contacts: tight contacts and desmosomes [14]



практически отсутствуют, что дополнительно ограничивает ТЭПВ, способствуя сохранению барьерной функции кожи (рис. 2) [15].

Корнеоциты содержат *натуральный увлажняющий фактор* – комплекс низкомолекулярных высокогидрофильных соединений, способных абсорбировать влагу из окружающей среды и удерживать ее внутри рогового слоя [13].

**Липидный барьер.** Между кератиноцитами располагается организованная система межклеточных липидов, образующих структурированную ламеллярную сеть, которая выполняет функцию липидного барьера – одного из основных компонентов эпидермального проницаемого барьера. Эта структура регулирует бифазный (двунаправленный) транспорт веществ через роговой слой: как ТЭПВ, так и проникновение экзогенных субстанций. Благодаря своей организации липидный барьер избирательно проницаем для низкомолекулярных липофильных соединений и практически непроницаем для гидрофильных субстанций и водных растворов. Функциональная целостность липидного барьера обеспечивает эффективный контроль за потерей влаги, поддержание физиологического уровня увлажненности рогового слоя, а также препятствует проникновению в организм потенциально вредных веществ извне (рис. 3)<sup>1</sup> [16].

**Себум** – секрет сальных желез, выполняет функцию природного окклюзионного увлажнителя: он формирует гидрофобную пленку на поверхности кожи, приглаживает чешуйки рогового слоя и тем самым минимизирует испарение воды. Липидный состав себума в комплексе с секретом потовых желез формирует полупроницаемую гидролипидную пленку, или кислотную мантию, – важную компоненту поверхностной защиты кожи. Эта структура не только предотвращает испарение влаги, но и уменьшает воздействие загрязнителей окружающей среды, а также создает оптимальные условия для поддержания стабильности и разнообразия кожного микробиома [13].

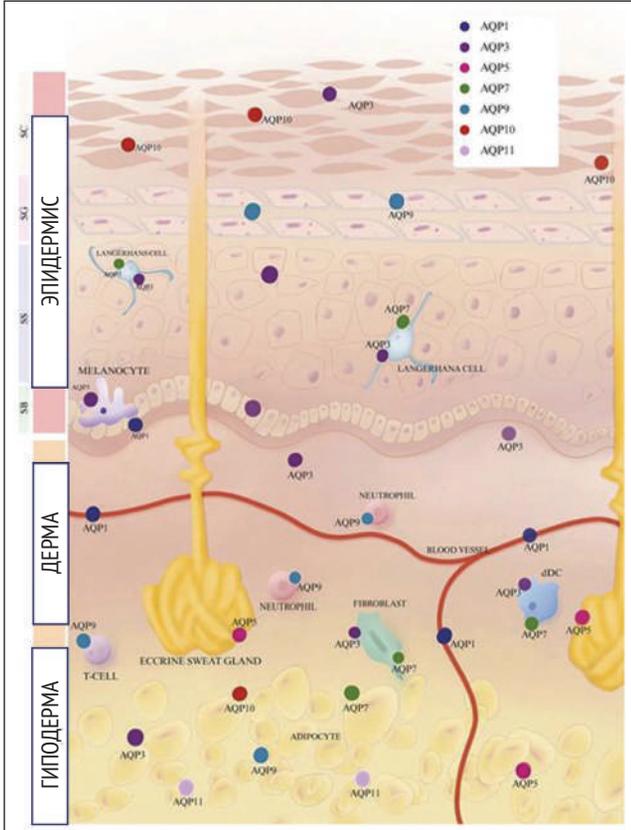
<sup>1</sup> Первый шаг к здоровой коже. Барьерные функции кожи. Режим доступа: <https://welcometoclub.com/blog/cildin-bariyer-fonksiyonlari>.

Кератин – основной белок корнеоцитов, представлен высокомолекулярными нерастворимыми структурами, обладающими способностью к набуханию в присутствии воды и формированию прочных электростатических связей с молекулами жидкости, тем самым способствуя удержанию влаги в роговом слое [13].

Здоровый микробиом кожи. Микробиом кожи младенца начинает формироваться во время беременности, кожа

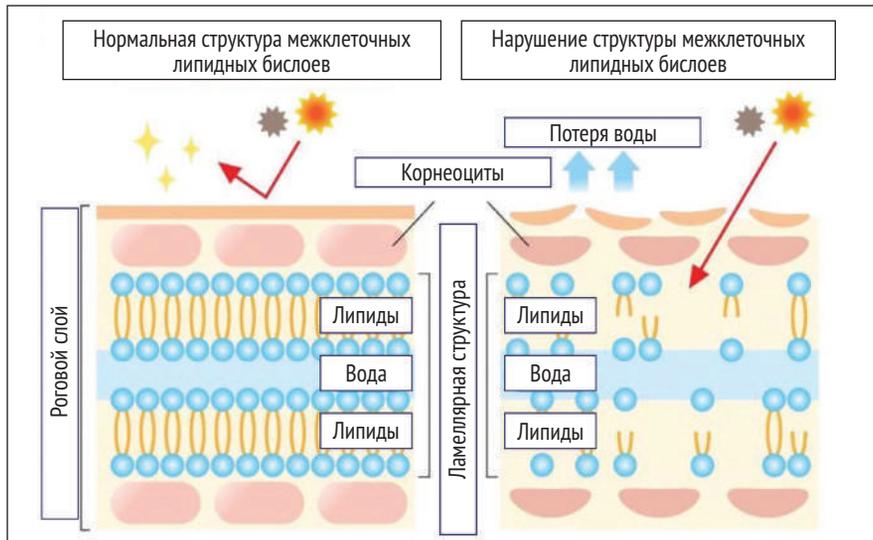
● **Рисунок 2.** Экспрессия аквапоринов в коже (адаптировано из [15])

● **Figure 2.** Aquaporin expression in the skin (adapted from [15])



● **Рисунок 3.** Структура межклеточных липидных бислоев\*

● **Figure 3.** The structure of intercellular lipid bilayers\*



\* Первый шаг к здоровой коже. Барьерные функции кожи. Режим доступа: <https://welcometoclub.com/blog/cildin-bariyer-fonksiyonlari>.

плода в утробе матери купается в околоплодных водах и после рождения сталкивается с газообразной средой, богатой микробами. Неонатальный микробиом кожи созревает и быстро эволюционирует во взрослый микробиом [17, 18]. На первом году жизни отмечаются изменения в микробном разнообразии кожи детей (рис. 4) [18].

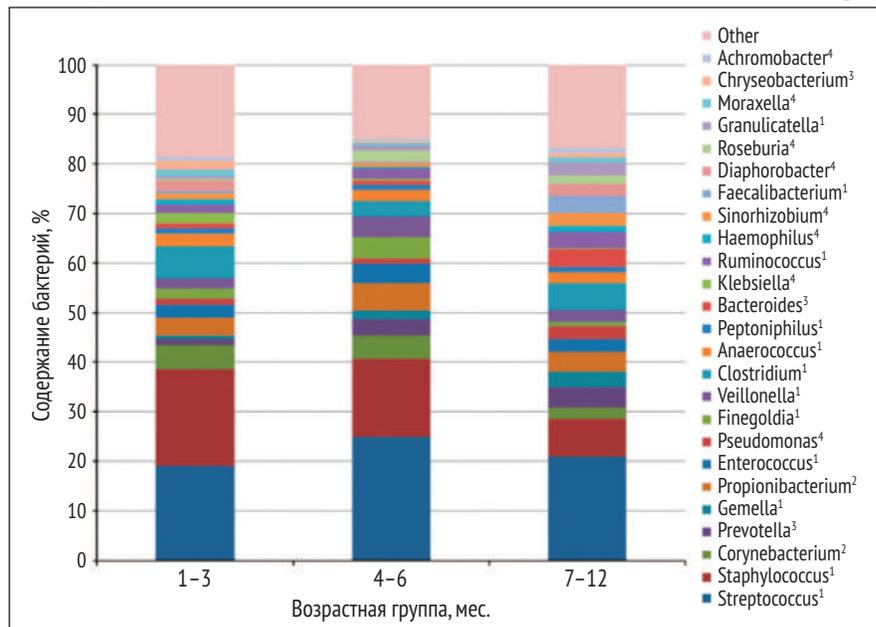
Микробиота кожи неразрывно связана с барьерной функцией и гомеостазом эпидермиса (рис. 5) [19]. Комменсальные микроорганизмы продуцируют ферменты, в частности сфингомиелинидазу, необходимую для синтеза церамидов – ключевых структурных компонентов межклеточного липидного матрикса. Поддержание сбалансированного микробиома также способствует конкурентному вытеснению патогенных микроорганизмов за счет конкуренции за субстраты, синтеза антимикробных пептидов и снижения pH поверхности кожи, что препятствует колонизации патогенами. Кроме того, представители нормальной микробиоты принимают участие в модуляции кожного иммунного ответа: они способствуют снижению хронического воспаления, создавая противовоспалительную микросреду, а также стимулируют контролируемую воспалительную реакцию, необходимую на ранних этапах регенерации и заживления кожного покрова [20].

В связи с функциональной незрелостью эпидермального барьера кожа детей первого года жизни характеризуется повышенной восприимчивостью к мацерации и воздействию внешних раздражающих факторов. Особенно это проявляется в области под подгузником, где совокупность неблагоприятных условий (повышенная влажность, механическое трение, а также контакт с мочой и каловыми массами) создает предпосылки для активации локального воспалительного процесса, клинически манифестирующегося в виде пеленочного дерматита (ПД) [21].

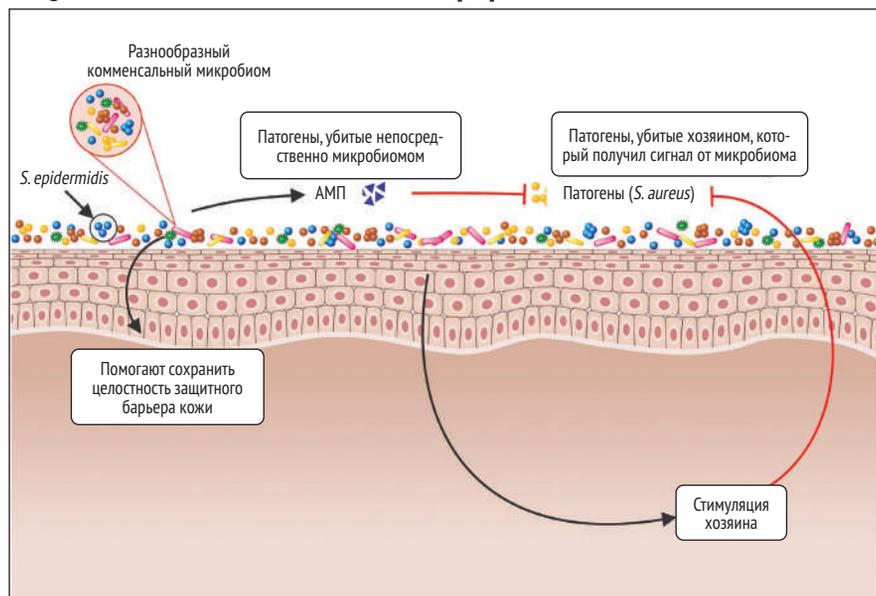
### ПЕЛЕНОЧНЫЙ ДЕРМАТИТ

ПД представляет собой воспалительное поражение кожи в аногенитальной области, обусловленное окклюзией кожного покрова подгузником и воздействием совокупности физических (повышенная влажность, трение), химических (моча, кал), а также биологических (микробные агенты) факторов. При избыточном контакте кожи с подгузниками наблюдается повышенная влажность, что приводит к мацерации рогового слоя эпидермиса. В результате снижаются барьерные функции кожи, делая ее более восприимчивой и уязвимой. Эти изменения способствуют колонизации поверхности кожи дрожжеподобными грибами *Candida albicans* и грамположительными бактериями, такими как *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus*. Ферменты, выделяемые этими микроорганизмами, расщепляют мочевины, способствуя образованию аммиака и повышению

- **Рисунок 4.** Наиболее распространенные роды бактерий на коже детей первого года жизни. Типы: 1 – *Firmicutes*; 2 – *Actinobacteria*; 3 – *Bacteroidetes*; 4 – *Proteobacteria* [18]  
 ● **Figure 4.** The most common bacterial births on the skin of infants in the first year of life. Types: 1 – *Firmicutes*; 2 – *Actinobacteria*; 3 – *Bacteroidetes*; 4 – *Proteobacteria* [18]



- **Рисунок 5.** Нормальная кожа и ее микробиом [19]  
 ● **Figure 5.** Normal skin and its microbiome [19]



pH кожи до щелочных значений, что, в свою очередь, активирует ферментативную активность кала [22].

ПД является одним из наиболее распространенных дерматологических заболеваний у новорожденных и детей в течение первого года жизни. Заболевание может сопровождаться выраженным дискомфортом у ребенка, нарушением сна и поведения, а также психоэмоциональной нагрузкой у лиц, осуществляющих уход. Согласно эпидемиологическим данным, различные степени тяжести симптоматики ПД отмечаются у 50–65% детей раннего возраста [12].

В конце XIX – начале XX в. в медицинской литературе преобладала точка зрения, согласно которой воспалительные изменения кожи в области промежности

у младенцев обусловлены длительным контактом с влажными и загрязненными тканевыми пеленками, что и легло в основу термина «пеленочный дерматит». В 1915 г. J. Zahorsky впервые предложил так называемую аммиачную концепцию, согласно которой повреждение кожных покровов обуславливалось раздражающим действием аммиака, образующегося в результате бактериального разложения мочевины и накапливающегося в загрязненных пеленках. Данная концепция сохраняла доминирующее положение вплоть до 1950–1970-х гг., пока результаты исследований G. Rapp (1955 г.), С. Burgoon (1961 г.), P. Koblenzer (1973 г.), J. Leyden (1977 г.) и других ученых не опровергли представление об аммиаке как о главном и единственном патогенетическом факторе заболевания [23].

Эпидемиология ПД отличается значительной вариабельностью в зависимости от географического региона, социально-экономических условий и санитарно-гигиенических практик. Распространенность и частота возникновения ПД демонстрируют выраженные колебания, обуславливаемые различиями в культуре ухода за младенцами. К факторам, влияющим на вариативность показателей, относятся: частота и характер использования одноразовых гигиенических средств (подгузников, влажных салфеток), средств по уходу за кожей (кремы, мази), возраст начала приучения к горшку, принципы и методы интимной гигиены, а также общие условия жизни. Наибольшая распространенность ПД зафиксирована в развитых странах, таких как Япония, США, где использование подгузников носит повсеместный характер [24].

Кожные высыпания при ПД преимущественно локализируются на выступающих участках кожи, находящихся в непосредственном контакте с подгузником и подверженных повышенному механическому трению. К таким зонам относятся внутренняя поверхность бедер, ягодичные области, перианальная зона, наружные половые органы, нижняя часть живота и область поясницы. На начальных этапах клинического течения патологический процесс характеризуется ограниченной эритемой с незначительной выраженностью воспалительных изменений. По мере прогрессирования дерматита происходит увеличение площади поражения, нарастает интенсивность гиперемии,

и в клинической картине могут появляться элементы более глубокой морфологической организации – папулы, пустулы и эрозивные участки [25].

Существует три степени тяжести ПД. При легкой степени площадь поражения составляет менее 10% кожной поверхности, отмечаются умеренное покраснение, слабо выраженная папулезная сыпь и шелушение эпидермиса (рис. 6) [26]. При среднем течении возникают папулы, пустулы, эрозии, в складках кожи могут формироваться инфильтраты, что сопровождается высокой частотой инфицирования. При отсутствии устранения раздражающих факторов и длительном течении заболевания (тяжелая степень) наблюдаются инфильтраты, папулы, пузырьки, мокнутие, глубокие эрозии и изъязвления, а также значительное увеличение площади поражения. Неосложненный ПД при адекватном уходе за кожей ребенка проходит в течение 2–3 дней, в то время как инфицирование может привести к ухудшению воспалительного процесса и увеличению продолжительности заболевания [27].

Эрозивный дерматит Жаке является редким и тяжелым вариантом ПД, который развивается в результате длительного воздействия раздражающих факторов в условиях окклюзии и характеризуется четко очерченными язвами и эрозиями с приподнятыми краями (рис. 7) [28].

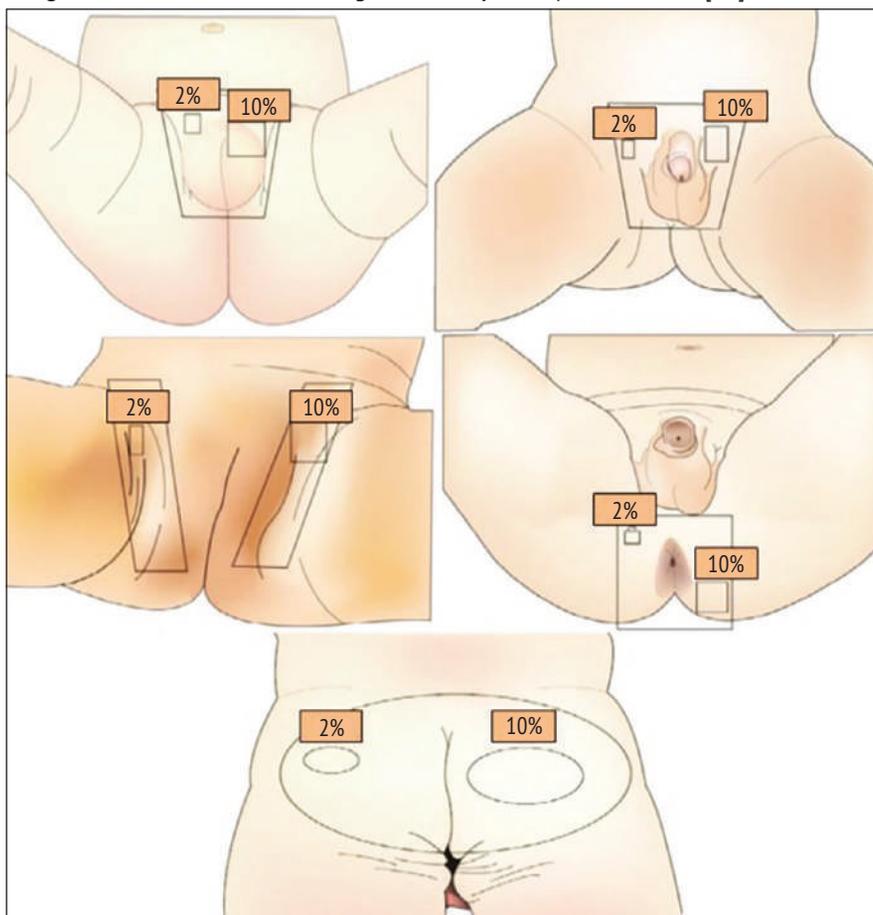
Комплекс лечебно-профилактических мероприятий при уходе за кожей в области подгузника основывается на многоступенчатом алгоритме, включающем следующие направления: А (Air) – аэрация – обеспечение достаточного доступа воздуха к кожным покровам; В (Barrier) – восстановление и поддержание барьерной функции кожи с использованием средств, обладающих регенерирующим и противовоспалительным действием; С (Cleaning) – очищение с помощью мягких моющих препаратов, способствующих бережному удалению загрязнений без нарушения липидного слоя и физиологического pH поверхности кожи; D (Diaper) – рациональное применение подгузников и пеленок; а также E (Education) – обучение родителей принципам правильного ухода [29].

Для деликатного очищения кожи в области под подгузником рекомендуется применение специально разработанных щадящих моющих средств, обеспечивающих

эффективное устранение раздражающих агентов и способствующих поддержанию кислотно-щелочного баланса кожи, а также сохранению поверхностных липидов [30]. В качестве такого очищающего средства может быть использован специализированный продукт для поврежденной кожи из гаммы Cicaplast (La Roche-Posay). После удаления загрязнений необходимо тщательно, но деликатно осушить кожу без трения, во избежание механического повреждения.

При выборе наружных средств ухода важно учитывать, что они не должны формировать окклюзионную пленку, препятствующую физиологическому испарению влаги

● Рисунок 6. Схема определения степени выраженности пеленочного дерматита [26]  
 ● Figure 6. Scheme for determining the severity of diaper dermatitis [26]



● Рисунок 7. Эрозивный дерматит Жаке [28]  
 ● Figure 7. Erosive dermatitis Jacquet [28]



и нарушающую местный pH кожных покровов. Применение присыпок для постоянного использования не рекомендуется, поскольку данные средства не обеспечивают устойчивого защитного барьера и могут обладать абразивными свойствами, способствуя дополнительному повреждению кожи [31].

При терапии ПД необходимо учитывать клинические проявления заболевания. Лечебные мероприятия должны быть направлены на купирование воспалительных процессов, подавление вторичной инфекции и восстановление барьерной функции кожи [24].

## РОЛЬ ЭМОЛЕНТОВ В ПОДДЕРЖАНИИ КОЖНОГО БАРЬЕРА

В настоящее время одним из важных направлений профилактики и лечения ПД является использование средств, обладающих барьерными свойствами, в частности эмолентов. Основная задача эмолентов – восстановление липидного барьера кожи, ее питание и глубокое увлажнение. Эмоленты обогащают кожу необходимыми липидами и аминокислотами, уменьшают раздражение и зуд, придают мягкость и эластичность детской коже. Современные технологии позволили усилить восстанавливающую барьерную функцию эпидермиса за счет использования средств с регенеративным потенциалом [24].

Эмоленты (от *англ.* emollient – смягчающий) представляют собой топические средства, направленные на восстановление пластичности и мягкости рогового слоя кожи. Этот термин объединяет препараты с различным составом и механизмом действия, обеспечивающие схожий клинический эффект в виде смягчения кожи. Функциональные вещества, входящие в состав эмолентов, подразделяются на три группы [13]:

1. **Окклюзионные агенты:** жироподобные тугоплавкие вещества, которые при нанесении на кожу формируют водоотталкивающий защитный слой, аналогичный себуму. К ним относятся:

- углеводороды: минеральное масло, вазелин, жидкий парафин, церезин;
- жидкие силиконы (силиконовые масла);
- синтетические воски, жирные спирты (например, октадеканол, гексилдеканол), жирные эфиры (децилолеат, изопропилмиририлат);
- животные жиры (гусиный, китовый, свиной, барсучий);
- растительные масла, преимущественно тугоплавкие и твердые, такие как масло ши;
- природные воски и их эфиры, включая пчелиный воск и растительные воски (хвойный, тростниковый и др.).

2. **Липиды со смягчающими свойствами:** липиды, входящие в состав липидного барьера кожи, при нанесении проникают в роговой слой и интегрируются в межклеточные липидные структуры. Часть этих липидов достигает живых кератиноцитов, которые используют их для синтеза собственных липидов или молекул-регуляторов местного иммунитета. Особенно эффективны смеси, содержащие физиологические липиды, такие как церамиды, холестерин и свободные жирные кислоты.

3. **Увлажнители:** гигроскопичные вещества, способные притягивать и удерживать влагу в роговом слое, способствуя его гидратации. К ним относятся глицерин, сорбитол, мочевины, молочная кислота и другие компоненты, входящие в состав натурального увлажняющего фактора.

Таким образом, эмоленты представляют собой комплексные средства, направленные на восстановление и поддержание барьерной функции кожи, улучшение ее гидратации и смягчение, что способствует снижению воспалительных процессов и повышению комфорта пациента.

Эмоленты выпускаются в различных текстурах: от легких, таких как молочко или лосьон, до более насыщенных, например, бальзамов. Чем более кожа склонна к сухости, тем более насыщенными должны быть текстуры эмолентов. Современные эмоленты, известные как эмоленты-плюс, выходят за рамки простых смягчающих средств. Они содержат активные компоненты, которые усиливают противовоспалительный, противозудный и ранозаживляющий эффекты, а также положительно влияют на микробиом кожи. Примером таких инновационных средств является Cicaplast Baume B5+ от La Roche-Posay.

**Cicaplast Baume B5+** (La Roche-Posay, Франция) предназначен для ухода за кожей с нарушенным эпидермальным барьером, выраженной сухостью и воспалением. Обновленная формула этого средства основана на исследованиях микробиома и включает комплекс Tribioma – пребиотический комплекс, в состав которого входят сахара (альфа-глюкоолигосахариды и манноза), растительный экстракт корня Якона, богатый бета-фруктанами, и инaktivированные лактобактерии (*L. casei* и *L. acidophilus*). Таким образом, Tribioma выступает в качестве питательной среды, обладающей высокой биоселективностью для размножения полезной микрофлоры и способствующей росту комменсальных бактерий (*S. epidermidis*), которые конкурируют с патогенными бактериями (*S. aureus*) и подавляют их рост, ввиду чего происходит укрепление врожденного иммунитета кожи. Дополнительно в состав входят пантенол (5%) и мадекассосид, которые способствуют успокоению кожи и восстановлению ее защитного барьера. Также бальзам содержит комплекс микроэлементов с антибактериальными свойствами, включая цинк и марганец. Активные компоненты Cicaplast Baume B5+ представлены в *таблице*.

**Cicaplast Spray B5** представляет собой средство с облегченной текстурой, оптимально подходящее для ситуаций, требующих минимального контакта с кожей, таких как термические и солнечные ожоги, эритема, раздражения, ссадины и царапины. Клинические исследования, проведенные с участием 43 детей в возрасте от 2 до 39 мес. с нормальной или сухой кожей, небольшими ранами и легкой формой опрелостей, показали, что двукратное ежедневное применение спрея в течение 14 дней приводило к регрессу воспалительных изменений кожи и уменьшению дискомфорта, связанного с жжением, зудом и болевыми ощущениями. Таким образом, средства линии Cicaplast рекомендуются для ухода за чувствительной, раздраженной и поврежденной кожей у младенцев, детей и взрослых.

- **Таблица.** Активные компоненты Cicaplast Baume B5+
- **Table.** The active ingredients of Cicaplast Baume B5+

Активные компоненты	Биологические эффекты
<b>Восстановление эпидермального барьера</b>	
Пантенол (пантотеновая кислота, витамин B <sub>5</sub> )	повышает увлажненность кожи благодаря своим гигроскопическим свойствам; снижает ТЭПВ; увеличивает подвижность ламеллярных липидов и повышает текучесть липидных бислоев кожи, что также может способствовать повышению гидратации свежей рубцовой ткани; обладает противовоспалительным действием, ингибирует высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 кератиноцитами в случае нейрогенного воспаления [32]
Глицерин	повышает степень гидратации кожи; ускоряет регенерацию клеток; способствует восстановлению липидного барьера
Масло ши (карите)	восстанавливает липидный барьер; повышает гидратацию кожи
<b>Противовоспалительное действие, нормализация клеточного цикла кератиноцитов</b>	
Цинк и глюконат марганца	обладают бактерицидной активностью; ингибируют матриксные металлопротеиназы MMP-2 и MMP-9, разрушающие коллаген; способствуют пролиферации и дифференцировке кератиноцитов; модулируют экспрессию интегринов (трансмембранные рецепторы, отвечающие за регуляцию клеточного цикла) [33]
Мадекассосид ( <i>Madecassoside</i> ) – изолят из <i>Centella asiatica</i>	препятствует высвобождению основных провоспалительных медиаторов; модулирует экспрессию и высвобождение интерлейкинов, включая ИЛ-1α и ИЛ-8, кератиноцитами; защищает клетки от избыточной воспалительной реакции; нормализует пролиферацию кератиноцитов после воспалительного процесса [34]
<i>Aqua posae filiformis</i> (APF) – лизат бактерий <i>Vitreoscilla filiformis</i> (VF), выращенных в термальной воде La Roche-Posay	оказывает иммуномодулирующее действие: путем взаимодействия с TLR2 способствует толерантности иммунной системы к бактериям-комменсалам и эффективному иммунному ответу на присутствие патогенных микроорганизмов [35]; усиливает синтез антимикробных пептидов в коже [36]; успокаивает нейрогенное воспаление, вызванное субстанцией P [37]; стимулирует пролиферацию кератиноцитов, увеличивает количество плотных контактов, способствуя прочной когезии клеток, ускоряет обновление рогового слоя [37]; активирует синтез коллагена I и IV типа [37]
<b>Формирование здорового микробиома</b>	
Комплекс Tribioma	Инактивированные штаммы <i>L. casei</i> и <i>L. acidophilus</i> . Растительный экстракт якона ( <i>Smilaxnthus sonchifolius</i> ) – источник фруктоолигосахаридов, обладающих пребиотическими свойствами, и полифенолов. α-глюкоолигосахарид – биоселективный пребиотик, полученный путем ферментации натуральных сахаров (сахарозы и мальтозы), стимулирует рост и жизнедеятельность нормальной микрофлоры. Манноза – моносахарид, служащий питательной средой для бактерий, стимулирует рост и жизнедеятельность нормальной микрофлоры

Примечание. ТЭПВ – трансэпидермальная потеря влаги.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Правильный и рациональный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста играет ведущую роль в обеспечении и сохранении ее многочисленных и важных функций. Применение топических средств для ухода за кожей эффективно способствует восстановлению и укреплению эпидермального барьера, что приводит к минимизации клинических проявлений повышенной кожной проницаемости, таких как

сухость, воспаление и зуд. Линейка Cicaplast (La Roche-Posay, Франция) представляет собой оптимальный выбор для регулярного ухода за чувствительной кожей младенцев и детей. Эмоленты-плюс серии Cicaplast рекомендуется использовать в профилактических целях при уходе за поврежденной, сухой, воспаленной кожей.



Поступила / Received 25.05.2025  
 Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2025  
 Принята в печать / Accepted 16.06.2025

## Список литературы / References

1. Рыбкина НЛ. Современные подходы к уходу за кожей новорожденного тактика педиатра. *Вестник современной клинической медицины*. 2014;7(6):84–89. Режим доступа: [https://vskmjjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6.pdf](https://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6.pdf). Rybkina NL. Modern approaches to skin care of the newborns: Tactics of pediatrician. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2014;7(6):84–89. (In Russ.) Available at: [https://vskmjjournal.org/images/Files/Issues\\_Archive/2014/Issue\\_6/VSKM\\_2014\\_N\\_6.pdf](https://vskmjjournal.org/images/Files/Issues_Archive/2014/Issue_6/VSKM_2014_N_6.pdf).
2. Blume-Peytavi U, Kanti V. Prevention and treatment of diaper dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(Suppl. 1):s19–s23. <https://doi.org/10.1111/pde.13495>.

3. Захарова ИН, Пшеничникова ИИ, Мачнева ЕБ. Правильный уход за кожей новорожденных и детей раннего возраста: что нужно знать педиатру. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xbdylr>.  
Zaharova IN, Pshenichnikova II, Machneva EB. Proper skin care of newborns and young children: What the pediatrician needs to know. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2016;(1):24–30. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xbdylr>.
4. Gao Z, Tseng CH, Pei Z, Blaser MJ. Molecular analysis of human forearm superficial skin bacterial biota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(8):2927–2932. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607071104>.
5. Blume-Peytavi U, Hauser M, Stamatias GN, Pathirana D, Garcia Bartels N. Skin care practices for newborns and infants: review of the clinical evidence for best practices. *Pediatr Dermatol*. 2012;29(1):1–14. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2011.01594.x>.
6. Stamatias GN, Nikolovski J, Luedtke M, Kollias N, Wiegand BC. Infant skin microstructure assessed in vivo differs from adult skin in organization and at the cellular level. *Pediatr Dermatol*. 2010;27(2):125–131. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00973.x>.
7. Visscher MO, Barai N, LaRuffa AA, Pickens WL, Narendran V, Hoath SB. Epidermal barrier treatments based on vernix caseosa. *Skin Pharmacol Physiol*. 2011;24(6):322–329. <https://doi.org/10.1159/000328744>.
8. Stamatias GN, de Sterke J, Hauser M, von Stetten O, van der Pol A. Lipid uptake and skin occlusion following topical application of oils on adult and infant skin. *J Dermatol Sci*. 2008;50(2):135–142. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2007.11.006>.
9. Горланов ИА (ред.). *Детская дерматовенерология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 512 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/hx2EWu9GhvD7e>.
10. Воронцов ИМ, Мазурин АВ. *Пропедевтика детских болезней*. 3-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант; 2009. 1008 с. Режим доступа: <https://djvu.online/file/4X70a8fYe0WhA>.
11. Fluhr JW, Darlenski R, Lachmann N, Baudouin C, Msika P, De Belilovsky C, Hachem JP. Infant epidermal skin physiology: adaptation after birth. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):483–490. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10659.x>.
12. Захарова ИН, Пшеничникова ИИ, Творогова ТМ. Пеленочный дерматит: дифференциальная диагностика и вопросы профилактики. *Медицинский совет*. 2021;(1):14–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-14-19>.  
Zaharova IN, Pshenichnikova II, Tvorogova TM. Diaper dermatitis: differential diagnosis and prevention issues. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):14–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-14-19>.
13. Эрнандес ЕИ, Альбанова ВИ, Калашникова НГ, Новицкая АВ, Уракова ДС. *Атопический дерматит и псориаз в практике косметолога*. М.: Косметика и медицина; 2020. 172 с.
14. Киясов АП. *Ното сариенс под микроскопом*. Казань: Изд-во Казан. ун-та; 2022. 428 с.
15. Liu J, Jin Y, Wei Q, Hu Y, Liu L, Feng Y, Jin Y, Jiang Y. The relationship between aquaporins and skin diseases. *Eur J Dermatol*. 2023;33(4):350–359. <https://doi.org/10.1684/ejd.2023.4526>.
16. Мурашкин НН, Амбарчян ЭТ, Епишев РВ, Материкин АИ. Барьерные свойства кожи в норме и патологии. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2015;94(6):165–169. Режим доступа: [https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/349/2015\\_6\\_4500.pdf](https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/349/2015_6_4500.pdf).  
Murashkin NN, Ambarchyan ET, Epishev RV, Materikin AI. Skin barrier properties in norm and pathology. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(6):165–169. (In Russ.) Available at: [https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/349/2015\\_6\\_4500.pdf](https://pediatrijournal.ru/files/upload/mags/349/2015_6_4500.pdf).
17. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9(4):244–253. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2537>.
18. Capone KA, Dowd SE, Stamatias GN, Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol*. 2011;131(10):2026–2032. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.168>.
19. Canchy L, Kerob D, Demessant A, Amici JM. Wound healing and microbiome, an unexpected relationship. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(Suppl. 3):7–15. <https://doi.org/10.1111/jdv.18854>.
20. Захарова ИН, Касьянова АН. Микробиом кожи: что нам известно сегодня? *Медицинский совет*. 2019;(17):168–176. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-168-176>.  
Zaharova IN, Kas'yanova AN. Skin microbiome: What is known today? *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):168–176. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-168-176>.
21. Šikić Pogačar M, Maver U, Marčun Varda N, Mičetić-Turk D. Diagnosis and management of diaper dermatitis in infants with emphasis on skin microbiota in the diaper area. *Int J Dermatol*. 2018;57(3):265–275. <https://doi.org/10.1111/ijd.13748>.
22. Lucky AW. Transient Benign Cutaneous Lesions in the Newborn. In: Eichenfield LF, Frieden IJ, Esterl NB (eds.). *Neonatal Dermatology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001, pp. 88–102. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-3432-2.50010-8>.
23. Гаранина СВ, Солдатова ОН, Тумаева ЛА, Балькова ЛА. Современные представления о механизмах возникновения и подходах к лечению пеленочного дерматита. *Лечащий врач*. 2014;(9):59. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436047>.  
Garanina SV, Soldatova ON, Tumaeva LA, Balykova LA. Modern understanding of the mechanisms and treatment of diaper dermatitis. *Lechaschi Vrach*. 2014;(9):59. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2014/09/15436047>.
24. Мурашкин НН, Материкин АИ, Епишев РВ, Амбарчян ЭТ. Особенности течения и профилактики пеленочного дерматита у новорожденных и детей грудного возраста. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(6):710–713. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1481>.  
Murashkin NN, Materikin AI, Yepishev RV, Ambarchyan ET. Peculiarities of the Course and Prevention of Diaper Dermatitis in Newborns and Infants. *Current Pediatrics*. 2015;14(6):710–713. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i6.1481>.
25. Stamatias GN, Tierney NK. Diaper dermatitis: etiology, manifestations, prevention, and management. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(1):1–7. <https://doi.org/10.1111/pde.12245>.
26. Carr AN, DeWitt T, Cork MJ, Eichenfield LF, Fölster-Holst R, Hohl D et al. Diaper dermatitis prevalence and severity: Global perspective on the impact of caregiver behavior. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):130–136. <https://doi.org/10.1111/pde.14047>.
27. Blume-Peytavi U, Lavender T, Jenerowicz D, Ryumina I, Stalder JF, Torrello A, Cork MJ. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(3):311–321. <https://doi.org/10.1111/pde.12819>.
28. Ribeiro-Mourão F, Martinho I, Machado S, Rêgo C. A Rare and Severe Form of Diaper Dermatitis. *Port J Pediatr*. 2021;52:162–163. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/351056829\\_A\\_rare\\_and\\_severe\\_form\\_of\\_diaper\\_dermatitis](https://www.researchgate.net/publication/351056829_A_rare_and_severe_form_of_diaper_dermatitis).
29. Klunk C, Domingues E, Wiss K. An update on diaper dermatitis. *Clin Dermatol*. 2014;32(4):477–487. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2014.02.003>.
30. Мурашкин НН, Опрятин ЛА, Епишев РВ, Материкин АИ, Амбарчян ЭТ, Иванов РА и др. Уход за кожей новорожденного – основа профилактики развития атопического дерматита. *Вопросы современной педиатрии*. 2021;20(5):383–389. <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2311>.  
Murashkin NN, Opryatin LA, Epishev RV, Materikin AI, Ambarchyan ET, Ivanov RA et al. Newborn Skin Care is the Basis for Prevention of Atopic Dermatitis Development. *Current Pediatrics*. 2021;20(5):383–389. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v20i5.2311>.
31. Одинаева НД, Беляева ИА, Яцык ГВ. Профилактические и лечебные средства для ухода за кожей недоношенных детей. *Педиатрическая фармакология*. 2009;6(6):118–120. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/955>.  
Odinaeva ND, Belyaeva IA, Yatsyk GV. Preventive and therapeutic agents for skin care in preterm infants. *Pediatric Pharmacology*. 2009;6(6):118–120. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/955>.
32. Gorski J, Proksch E, Baron JM, Schmid D, Zhang L. Dexpantenol in Wound Healing after Medical and Cosmetic Interventions (Postprocedure Wound Healing). *Pharmaceuticals*. 2020;13(7):138. <https://doi.org/10.3390/ph13070138>.
33. Shahriari-Khalaji M, Hong S, Hu G, Ji Y, Hong FF. Bacterial Nanocellulose-Enhanced Alginate Double-Network Hydrogels Cross-Linked with Six Metal Cations for Antibacterial Wound Dressing. *Polymers*. 2020;12(11):2683. <https://doi.org/10.3390/polym12112683>.
34. Tan C, Bhattamisra SK, Chellappan DK, Candasamy M. Actions and Therapeutic Potential of Madecassoside and Other Major Constituents of Centella asiatica: A Review. *Appl Sci*. 2021;11(18):8475. <https://doi.org/10.3390/app11188475>.
35. Mahe YF, Perez MJ, Tacheau C, Fanchon C, Martin R, Rousset F, Seite S. A new Vitreoscilla filiformis extract grown on spa water-enriched medium activates endogenous cutaneous antioxidant and antimicrobial defenses through a potential Toll-like receptor 2/protein kinase C, zeta transduction pathway. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:191–196. <https://doi.org/10.2147/CCID.S47324>.
36. Mahé Y, Martin R. Use of a lipopolysaccharide fraction of Vitreoscilla filiformis as agent for stimulating the synthesis of antimicrobial peptides on the skin. Patent FR-2914189-A1, 2008/10/03. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/patent/FR-2914189-A1>.
37. Gueniche A, Liboutet M, Cheilian S, Fagot D, Juchaux F, Breton L. Vitreoscilla filiformis Extract for Topical Skin Care: A Review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:747663. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.747663>.

### 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 РФ, 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-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Зайцева Ольга Витальевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой педиатрии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; [olga6505963@yandex.ru](mailto:olga6505963@yandex.ru)

**Феденко Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, заведующая отделением аллергологии и иммунопатологии кожи, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>; [efedks@gmail.com](mailto:efedks@gmail.com)

**Пампура Александр Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии, 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/0000-0001-5039-8473>; [apampura1@mail.ru](mailto:apampura1@mail.ru)

**Мурашкин Николай Николаевич**, д.м.н., профессор, руководитель Научно-исследовательского института детской дерматологии, заведующий отделением дерматологии с группой лазерной хирургии, заведующий лабораторией патологии кожи у детей отдела научных исследований в педиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей; 119926, Россия, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1; профессор, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; профессор, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119048, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>; [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@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](mailto: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 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](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Olga V. Zaytseva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; [olga6505963@yandex.ru](mailto:olga6505963@yandex.ru)

**Elena S. Fedenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Allergology and Immunopathology of the Skin, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3358-5087>; [efedks@gmail.com](mailto:efedks@gmail.com)

**Alexander N. Pampura**, Dr. Sci. (Med.), 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; Head of the Department of Allergology and Clinical Immunology, 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/0000-0001-5039-8473>; [apampura1@mail.ru](mailto:apampura1@mail.ru)

**Nikolay N. Murashkin**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Institute of Pediatric Dermatology, Head of the Department of Dermatology with Laser Surgery Unit, Head of the Laboratory of Skin Pathology in Children of the Department of Scientific Research in Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health; 2, Bldg. 1, Lomonosovsky Ave., Moscow, 119926, Russia; Professor, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; Professor, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119048, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2252-8570>; [m\\_nn2001@mail.ru](mailto:m_nn2001@mail.ru)

**Viktoria V. Pupykina**, Assistant 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/0000-0003-2181-8138>; [vika-pupykina@mail.ru](mailto:vika-pupykina@mail.ru)

# Особенности методики расчета показателя охвата скринингом детей на туберкулез в мегаполисе

**Т.А. Севостьянова**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>, [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)  
**Л.Ф. Шамуратова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>, [l.shamuratova@yandex.ru](mailto:l.shamuratova@yandex.ru)  
**О.В. Зубова**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9703-4041>, [oxanavzubova@gmail.com](mailto:oxanavzubova@gmail.com)

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

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10

## Резюме

**Введение.** Показатель охвата детей иммунодиагностикой может значительно варьировать в зависимости от методики его расчета и планирования, что в конечном итоге окажет влияние на формирование индикаторного показателя за отчетный период.

**Цель.** Проанализировать результаты ежегодного иммунологического скрининга и методику расчета показателя охвата профилактическими осмотрами на туберкулез населения мегаполиса в возрасте от 1 до 17 лет (включительно).

**Материалы и методы.** Использованы данные отчетов медицинских учреждений о профилактическом обследовании в г. Москве детей от 1 до 17 лет при помощи кожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении и кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении за 2023 г.

**Результаты.** В соответствии с Планом профилактических обследований населения в целях раннего выявления туберкулеза в г. Москве в 2023 г. число детей, обследованных на туберкулез при помощи иммунодиагностических методов, составило 1 900 739 человек (охват 96,4% от прикрепленного населения). По данным формы ФСН №30, по медицинским учреждениям г. Москвы в 2023 г. осмотрено в целях раннего выявления туберкулеза 1 921 590 детей (из них 718 272 – дети 1–7 лет включительно), охват составил 97,5% от Плана, а в учреждениях, имеющих прикрепленное население, осмотрено 1 916 255 детей (охват 97,2% от Плана). Проведение профилактических осмотров на туберкулез детей позволило впервые выявить 45 случаев туберкулеза среди детей и подростков, 86 случаев впервые выявленных остаточных посттуберкулезных изменений, а также сформировать группу высокого риска среди детей, имеющих измененную чувствительность к аллергенам туберкулезным (3 772 человека).

**Выводы.** Показатель охвата иммунодиагностикой туберкулеза детей зависит от методики его расчета; должен планироваться и рассчитываться исходя из численности обслуживаемого прикрепленного населения к медицинским организациям.

**Ключевые слова:** скрининг, туберкулезная инфекция, охват, дети, аллерген туберкулезный рекомбинантный, АТФ

**Для цитирования:** Севостьянова ТА, Шамуратова ЛФ, Зубова ОВ. Особенности методики расчета показателя охвата скринингом детей на туберкулез в мегаполисе. *Медицинский совет.* 2025;19(11):134–142. <https://doi.org/10.21518/ms2025-207>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Features of the methodology for calculating the tuberculosis screening coverage rate for children in a megalopolis

**Tatyana A. Sevostyanova**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-1499-4934>, [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)  
**Luiza F. Shamuratova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4808-0658>, [l.shamuratova@yandex.ru](mailto:l.shamuratova@yandex.ru)  
**Oksana V. Zubova**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9703-4041>, [oxanavzubova@gmail.com](mailto:oxanavzubova@gmail.com)

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia

## Abstract

**Introduction.** The paediatric tuberculosis screening coverage rate can vary significantly depending on its calculation and planning methodology, which will ultimately affect the formation of rates in the reporting period.

**Aim.** To review the results of annual immunological screening and the methodology for calculating the preventive tuberculosis screening coverage rates for the metropolitan population aged 1–17 years.

**Materials and methods.** The data from 2023 healthcare facility reports on preventive screening of children aged 1–17 years in Moscow using a skin test with purified tuberculosis allergen-standard solution and a skin test using recombinant tuberculosis allergen-standard solution were used.

**Results.** In accordance with the 2023 population screening program for early detection of tuberculosis in Moscow, the number of children screened for tuberculosis using immunoassay tests amounted to 1,900,739 (96.4% coverage of the assigned population). According to the data of Federal Statistical Monitoring (FSN) Form No. 30, 1,921,590 children (including 718,272 children aged 1–7 years) were screened for early detection of tuberculosis in Moscow healthcare facilities in 2023 (97.5% coverage rate against the program target), and 1,916,255 children were screened in healthcare facilities with assigned population (97.2% coverage rate against the program target). The preventive pediatric tuberculosis screening made it possible to identify 45 new cases of tuberculosis among children and adolescents, 86 new cases of residual post-tuberculosis changes, and also to form a high-risk group among children with altered tuberculosis allergen sensitivity (3,772).

**Conclusions.** The paediatric tuberculosis screening coverage rate depends on its calculation methodology; it should be planned and calculated based on the number of the assigned population to be served by healthcare facilities.

**Keywords:** screening, tuberculosis infection, coverage, children, tuberculosis allergen recombinant, ATR

**For citation:** Sevostyanova TA, Shamuratova LF, Zubova OV. Features of the methodology for calculating the tuberculosis screening coverage rate for children in a megalopolis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):134–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-207>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных принципов охраны здоровья граждан в Российской Федерации является приоритет профилактики в сфере охраны здоровья детей<sup>1</sup>. Согласно современным требованиям законодательства Российской Федерации по санитарно-эпидемиологическому благополучию и предупреждению распространения туберкулеза, действующим нормативным правовым актам, детское население подлежит обязательному ежегодному профилактическому обследованию на туберкулез<sup>2</sup>.

Охват детей иммунодиагностикой туберкулеза является важным индикаторным показателем, отражающим эффективность профилактических мероприятий по предупреждению заболевания детей туберкулезом [1, 2]. Значение этого показателя может значительно варьировать в зависимости от методики его планирования и расчета итоговых значений.

Дети с измененными результатами иммунодиагностики туберкулезной инфекции подлежат учету и регистрации при ведении федерального государственного статистического наблюдения в области предупреждения распространения туберкулеза, что отнесено к компетенции медицинских противотуберкулезных организаций<sup>3</sup>.

Профилактические медицинские осмотры детского населения в целях раннего выявления туберкулеза (далее – профосмотры на туберкулез) обеспечивают медицинские организации, осуществляющие оказание первичной медико-санитарной помощи (далее – ПМСП) детскому населению<sup>4</sup>.

В соответствии с приказом Минздрава России от 21.03.2017 г. №124н, п. 12, ответственный медицинский работник контролирует составление поименных списков граждан, подлежащих профилактическому осмотру в очередном календарном году, из числа находящихся на медицинском обслуживании в медицинской организации, в которой гражданин получает ПМСП<sup>5</sup>.

Для проведения профосмотра на туберкулез, помимо его планирования, необходимо материально-техническое обеспечение, в частности, для иммунодиагностики – обеспечение лекарственными иммунобиологическими препаратами, расходными материалами, обучение медицинского персонала и т. д. [1, 3–5].

Для иммунодиагностики туберкулезной инфекции в России применяются аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении (туберкулин, проба Манту) и аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении (АТР, Диаскинтест®). Основной компонент туберкулина – туберкулопротеин является смесью антигенов и антигенных детерминант микобактерий как патогенных, так и непатогенных штаммов [6], это обуславливает низкую специфичность пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л [7]. В условиях необходимости проведения в России массовой вакцинопрофилактики туберкулеза у детей диагностическая значимость пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в отношении инфицирования *M. tuberculosis* значительно снижается, что связано с перекрестной реакцией на микобактерии штамма *M. bovis BCG* у привитых БЦЖ, и при инфицировании нетуберкулезными микобактериями.

Аллерген туберкулезный рекомбинантный – препарат, содержащий рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, который есть только у патогенных штаммов микобактерий, вызывающих заболевание туберкулезом, в связи с чем проба Диаскинтест® обладает высокой чувствительностью и специфичностью [8].

С 2009 г. проба с АТР (Диаскинтест®) используется для формирования групп повышенного риска заболевания туберкулезом и для скрининговых обследований детей. Эффективность Диаскинтеста доказана и в повседневной

<sup>1</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

<sup>2</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.2001 №77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации»; Приказ Минздрава России от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»; Приказ Минздрава России от 21.03.2017 №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза»; Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», раздел VIII «Профилактика туберкулеза».

<sup>3</sup> Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», раздел VIII «Профилактика туберкулеза»; Федеральный закон Российской Федерации от 18.06.2001 №77-ФЗ «О предупреждении распространения туберкулеза в Российской Федерации».

<sup>4</sup> Приказ Минздравсоцразвития РФ от 16.04.2012 №366Н «Об утверждении порядка оказания педиатрической помощи»; Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям».

<sup>5</sup> Приказ Минздрава России от 21.03.2017 №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

клинической практике у разных категорий пациентов [9, 10].

Диасинтест® включен в новый класс кожных проб на основе антигенов *M. tuberculosis* (TBST), которые ВОЗ в 2022 г. одобрила для раннего выявления туберкулезной инфекции<sup>6</sup>.

Согласно Приказу Минздрава России от 07.03.2018 г. №92н<sup>7</sup>, организация оказания ПМСП детям в целях приближения их к месту жительства (пребывания) или обучения осуществляется по территориально-участковому принципу, предусматривающему формирование групп обслуживаемого населения по месту жительства (пребывания) или учебы в определенных организациях.

Статьей 35 Федерального закона от 29.11.2010 г. №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»<sup>8</sup> установлено, что ПМСП, включая профилактическую помощь, оказывается в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования (далее – ОМС). Это социальная программа для всех граждан России, которая обеспечивает право человека на доступ к медицине, гарантированное Конституцией.

Согласно ст. 16 Федерального закона от 29.11.2010 г. №326-ФЗ, ОМС детей со дня рождения и до истечения 30 дней со дня государственной регистрации рождения осуществляется страховой медицинской организацией, в которой застрахованы их матери или другие законные представители. По истечении 30 дней со дня государственной регистрации рождения ребенка и до достижения им совершеннолетия либо до приобретения им дееспособности в полном объеме ОМС осуществляется страховой медицинской организацией, выбранной законным представителем. Если застрахованным лицом не было подано заявление о выборе страховой медицинской организации, такое лицо считается застрахованным в страховой медицинской организации, определенной территориальным фондом.

Таким образом, в г. Москве все детское население мегаполиса начиная со дня рождения застраховано в системе ОМС и фактически прикреплено к медицинским организациям, оказывающим ПМСП детям.

Оказание медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях, осуществляется в соответствии с приказом Минздрава России от 05.11.2013 г. №822н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях»<sup>9</sup>.

Согласно п. 824 раздела VIII «Профилактика туберкулеза» СанПиН 3.3686-21<sup>10</sup>, планирование, организация, своевременный и полный учет проведенных кожных проб на

туберкулез по данным индивидуального учета детского населения, а также взаимодействие с медицинскими противотуберкулезными организациями по вопросу своевременной явки и обследования детей, направленных на дополнительное обследование к фтизиатру по результатам иммунодиагностики, обеспечиваются руководителями медицинских организаций, имеющих прикрепленное население.

В то же время, исходя из территориально-участкового принципа оказания ПМСП детям, профосмотры детей на туберкулез должны быть выполнены в образовательных организациях, находящихся на территории обслуживания медицинских учреждений, оказывающих ПМСП детям<sup>11</sup>.

Таким образом, планированию на профосмотры подлежит прикрепленное население, находящееся на медицинском обслуживании, или, иначе, застрахованное по полису ОМС. Результаты иммунологических проб отражаются в разделе «Имунодиагностика» электронной медицинской карты ЕМИАС. Это обеспечивает прозрачность учета результатов иммунодиагностики.

При обеспечении необходимого уровня охвата массовой иммунодиагностикой следует учитывать, что численности прикрепленного населения и фактически проживающего на закрепленной территории могут не совпадать [1]. Это необходимо учитывать при планировании иммунодиагностики и расчете препаратов для проведения кожных проб всем подлежащим обследованию лицам.

Согласно приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. №109, при правильной организации мероприятий по раннему выявлению туберкулеза ежегодно иммунодиагностикой должно быть охвачено 90–95% детского и подросткового населения административной территории<sup>12</sup>.

По требованию СанПиН 3.3686-21<sup>13</sup> иммунодиагностика в целях раннего выявления туберкулеза проводится всем детям с 12-месячного возраста до 14 лет включительно и всем детям в возрасте от 15 до 18 лет, независимо от результата предыдущих проб. Ежегодный охват обследованиями на туберкулез детей с 15 до 18 лет должен составлять не менее 95% лиц, относящихся к данной возрастной группе.

Снижение показателя охвата детей профосмотром на туберкулез менее чем 95% может быть обусловлено разными причинами: наличием временных или постоянных медицинских противопоказаний к кожным пробам; отказом от иммунодиагностики; переборами с обеспечением аллергенами туберкулезными и/или расходными материалами; кадровым дефицитом; дефектами ежегодного планирования и организации процесса иммунодиагностики среди организованного и неорганизованного детского населения; дефектами сбора данных и техническими ошибками при составлении отчетов.

Перевыполнение плана иммунодиагностики (более 100%) может быть связано с движением населения (прибытие на территорию новых детей, не включенных ранее

<sup>6</sup> WHO operational handbook on tuberculosis: module 3: diagnosis: tests for tuberculosis infection. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058347>.

<sup>7</sup> Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям».

<sup>8</sup> Федеральный закон от 29.11.2010 №326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

<sup>9</sup> Приказ Минздрава России от 05.11.2013 №822н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи несовершеннолетним, в т. ч. в период обучения и воспитания в образовательных организациях».

<sup>10</sup> Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», раздел VIII «Профилактика туберкулеза».

<sup>11</sup> Приказ Минздрава России от 07.03.2018 №92н «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи детям».

<sup>12</sup> Приказ Минздрава России от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

<sup>13</sup> Постановление главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней», раздел VIII «Профилактика туберкулеза».

в план), искусственным занижением планов или отсутствием корректировок планов профосмотров (население на начало и на конец года может значительно варьировать) и т. д.

При качественном выполнении иммунодиагностики снижение показателя охвата может быть связано с применением разных методик расчета.

Современная модель противотуберкулезной помощи в Москве основана на приоритете профилактики заболевания для контроля над эпидемиологическим процессом, что означает предупреждение заражения, заболевания, эпидемиологический мониторинг и контроль качества мероприятий [11]. Методология планирования и расчетов охвата детей иммунодиагностикой в условиях мегаполиса с интенсивной миграционной нагрузкой и детским населением, исчисляемым миллионами, в доступных источниках не изложена. Повышение качества профосмотров детей на туберкулез путем выработки единого подхода к планированию и оценке результатов иммунодиагностики на территории мегаполиса послужило основанием для проведения настоящей работы.

**Целью** исследования явился анализ результатов ежегодного иммунологического скрининга и методики расчета показателя охвата профилактическими осмотрами на туберкулез детского населения мегаполиса в возрасте от 1 до 17 лет (включительно).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Информационной основой для оценки качества и охвата иммунодиагностикой туберкулеза среди детского населения явились данные ежемесячных и ежеквартальных отчетов медицинских учреждений г. Москвы, оказывающих ПМСП детскому населению, о выполнении планов профилактических обследований (скрининга) детей от 1 до 7 лет (включительно) при помощи кожной пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л, далее – проба Манту) и детей от 8 до 17 лет при помощи кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест®, АО «Генериум») (далее – проба с АТР) за 2023 г.; утвержденный сводный План профилактических осмотров населения на 2023 г. в разрезе административных округов г. Москвы и возрастных групп<sup>14</sup>.

Отчеты сформированы в соответствии с приложениями №3 (Ежемесячный отчет о профилактическом медицинском осмотре детей и подростков в целях выявления туберкулеза), №4 (Ежеквартальный отчет о проведенной иммунодиагностике туберкулеза у детей до 7 лет (массовый скрининг) при помощи пробы Манту), №5 (Ежеквартальный отчет о проведенной иммунодиагностике туберкулеза у детей от 8 до 17 лет (массовый скрининг) при помощи пробы с АТР) к приказу Департамента здравоохранения г. Москвы от 13.12.2019 г. №1072 «О проведении профилактических медицинских осмотров детей

и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в городе Москве»<sup>15</sup>. Обязательным условием проведения кожных проб являлось получение информированного добровольного согласия законных представителей на их проведение и осмотр ребенка врачом-педиатром перед постановкой пробы. Также проанализированы сведения из форм федерального статистического наблюдения №30 «Сведения о медицинской организации», №33 «Сведения о больных туберкулезом» за 2023 г. по г. Москве. Данные о численности населения получены из официальных источников Росстата<sup>16</sup>. Статистическую и графическую обработку результатов проводили с использованием приложения Excel (Microsoft Office 365) и программы IBM SPSS Statistics, version 26.0. Показатель охвата детей иммунодиагностикой рассчитывали как процентное отношение числа детей, охваченных этим обследованием, к общему числу детей, подлежащих такому обследованию, или по формуле: охват (%) = (число детей, охваченных иммунодиагностикой) / (число детей, подлежащих обследованию) × 100. Расчет охвата иммунодиагностикой и % выполнения плана профилактического осмотра детей на туберкулез выполняли отдельно для скрининга при помощи пробы Манту и пробы с АТР, а также итогового показателя для детей от 1 до 17 лет (включительно).

В настоящем исследовании нам важно было оценить качество и результаты проводимых профосмотров детей и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в мегаполисе, провести анализ выполнения плана профосмотров и выявить факторы, влияющие на формирование итогового показателя охвата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным государственной статистики, по состоянию на 1 января 2023 г. с учетом итогов Всероссийской переписи населения 2020 г.<sup>17</sup> в России больше всего детей в возрасте от 0 до 17 лет проживало в г. Москве (2 305 586 человек, из них 1 966 808 от 0 до 14 лет и 338 778 от 15 до 17 лет), в Московской области (1 747 033 человека) и Краснодарском крае (1 229 305 человек)<sup>18</sup>.

В г. Москве как субъекте России с наибольшей численностью детского населения, превышающей 2 млн человек в 2023 г., планирование и оценка итоговых результатов скрининга, в первую очередь охвата, имеют свои особенности, т. к. профосмотры планируются по фактически прикрепленному и подлежащему обследованию населению с учетом финансовых затрат на проведение скрининга.

<sup>15</sup> Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.12.2019 №1072 «О проведении профилактических медицинских осмотров детей и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в городе Москве».

<sup>16</sup> Итоги ВПН-2020. Том 2. Возрастно-половой состав и состояние в браке. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom2\\_Vozrastno-polovoj\\_sostav\\_i\\_sostoyanie\\_v\\_brake](https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom2_Vozrastno-polovoj_sostav_i_sostoyanie_v_brake); Численность постоянного населения – женщин по возрасту на 1 января. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/indicator/33459>; Численность постоянного населения – мужчин по возрасту на 1 января. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/indicator/31548>.

<sup>17</sup> Итоги ВПН-2020. Том 2. Возрастно-половой состав и состояние в браке. Федеральная служба государственной статистики. Режим доступа: [https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom2\\_Vozrastno-polovoj\\_sostav\\_i\\_sostoyanie\\_v\\_brake](https://rosstat.gov.ru/vpn/2020/Tom2_Vozrastno-polovoj_sostav_i_sostoyanie_v_brake);

<sup>18</sup> Численность постоянного населения – женщин по возрасту на 1 января. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/indicator/33459>; Численность постоянного населения – мужчин по возрасту на 1 января. Режим доступа: <https://www.fedstat.ru/indicator/31548>.

<sup>14</sup> Приказ БУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 23.11.2022 №1140 «Об организации профилактических медицинских осмотров населения в целях раннего выявления туберкулеза в медицинских организациях города Москвы».

Сложности мегаполиса с многомиллионным детским населением обусловлены внутренней, внешней и маятниковой миграцией населения; большим количеством образовательных организаций всех уровней, развитой сетью государственных, ведомственных и частных медицинских учреждений, проживанием некоторых «прикрепленных» детей за пределами субъекта и РФ (Московская область, ближнее зарубежье и др.).

При анализе выполнения плана профосмотров на туберкулез рассчитывается процент его выполнения отдельно по каждому медицинскому учреждению, в целом по административному округу, городу [1]. В Москве у всех пациентов с полисом ОМС, прикрепленных к детским городским поликлиникам, результаты проведенных иммунодиагностических проб отражаются в разделе «Имунодиагностика» электронной медицинской карты единой медицинской информационно-аналитической системы г. Москвы (ЕМИАС). Введение в ЕМИАС дополнительного функционала «ЕМИАС. Школа» с разделом «Имунодиагностика» позволяет отделениям организации медицинской помощи несовершеннолетним в образовательных организациях детских городских поликлиник планировать и учитывать иммунодиагностику в образовательных организациях в электронном виде.

Качество проведения профосмотров оценивалось по выполнению плана, охвату лиц в каждом декретированном возрасте и группах риска. При ежемесячном анализе иммунодиагностики причины невыполнения плана анализируются главными специалистами-фтизиатрами в административных округах и в организационно-методическом отделе по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (далее – МНПЦБТ) в оперативном режиме для принятия управленческих решений по улучшению качества иммунодиагностики.

Для оценки работы детских поликлиник по проведению иммунодиагностики туберкулеза применялись такие показатели, как доля детей, имеющих постоянные противопоказания к проведению кожных тестов; доля детей, не обследованных более года; имеющих оформленные отказы законных представителей от кожных проб, из них доля детей, обследованных тестами IGRA; всего число детей, обследованных тестами IGRA; доля детей, прикрепленных к государственному медицинскому учреждению, но проживающих в другом регионе (не доступны для планирования и проведения иммунодиагностики); расчетное число детей с временными противопоказаниями к проведению иммунодиагностики согласно инструкции к иммунобиологическим препаратам (случаи карантина, острых или обострения хронических заболеваний и др.).

Помимо этого, при анализе обращений граждан, поступивших в МНПЦБТ по вопросам профилактических осмотров на туберкулез, оценивалась работа с пациентами, имеющими временные или постоянные противопоказания, лицами, отказывающимися от иммунодиагностики, качество проведения массового скрининга

и т. д. Анализируется обоснованность медицинских отводов в соответствии с противопоказаниями и правильность их оформления, качество диспансерного наблюдения за детьми и другие показатели. На основании анализа причин неполного охвата иммунодиагностикой врачами-фтизиатрами совместно с участковыми врачами-педиатрами разрабатывается план мероприятий по их устранению.

Ежегодно в Москве составляется План профилактических обследований населения в целях раннего выявления туберкулеза по административным округам г. Москвы (далее – План), в который включается планирование иммунодиагностики туберкулеза у детей<sup>19</sup>. Сводный План формируется из планов, составленных медицинскими организациями административных округов Москвы, имеющих прикрепленное население, на основании переписи детского населения по году рождения, при организационно-методическом руководстве главных специалистов-фтизиатров в округах, а также согласованных с территориальными отделами Управления Роспотребнадзора. Сводный План согласовывается с руководителем Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по г. Москве, главным государственным санитарным врачом по г. Москве, утверждается руководителем Департамента здравоохранения г. Москвы. Для контроля за учетом профосмотров населения на туберкулез в медицинских организациях государственной системы здравоохранения г. Москвы, оказывающих ПМСП, ежемесячно осуществляется мониторинг выполнения Плана в организационно-методическом отделе по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий МНПЦБТ<sup>20</sup>.

Согласно Плану на 2023 г., численность прикрепленного детского населения г. Москвы, подлежащего профосмотрам в целях раннего выявления туберкулеза (проба Манту для детей до 7 лет и проба с АТР для лиц от 8 до 17 лет составила 1 971 300 человек).

В План включаются дети первого года жизни, которым в планируемом календарном году исполнится 1 год, т. е. профосмотры на туберкулез вакцинированных вакциной БЦЖ-М детей начинаются с 12 мес.

Согласно Плану на 2023 г., к профосмотру при помощи пробы Манту запланировано 720 522 ребенка в возрасте от 1 до 7 лет. За год охвачено 730 212 детей, что составило 96,3% от подлежащих и 101,3% от Плана<sup>21</sup>.

При помощи кожной пробы с АТР запланировано обследовать не менее 1 152 405 детей от 8 до 17 лет. За 2023 г. обследовано 1 170 527 человек – 96,5% от прикрепленного населения по Плану и 101,6% от запланированных на обследование детей.

Таким образом, в 2023 г. число детей, обследованных на туберкулез при помощи иммунодиагностических методов, составило 1 900 739 человек (охват 96,4%

<sup>19</sup> Приказ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 23.11.2022 №1140 «Об организации профилактических медицинских осмотров населения в целях раннего выявления туберкулеза в медицинских организациях города Москвы».

<sup>20</sup> Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.12.2019 №1072 «О проведении профилактических медицинских осмотров детей и подростков в целях раннего выявления туберкулеза в городе Москве».

<sup>21</sup> Приказ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 23.11.2022 №1140 «Об организации профилактических медицинских осмотров населения в целях раннего выявления туберкулеза в медицинских организациях города Москвы».

от прикрепленного населения по Плану). Сводные данные представлены в *табл. 1*.

Помимо этого, в 2023 г. обследованы при помощи альтернативных методов иммунодиагностики (тестов *in vitro* IGRA, основанных на оценке высвобождения Т-лимфоцитами гамма-интерферона) 1 751 детей от 0 до 17 лет.

По данным отчетов по приложению №3<sup>22</sup>, на конец 2023 г. по причине отказов от пробы Манту не обследован 651 ребенок, от пробы с АТР – 294 ребенка от 8 до 17 лет. Имели медицинский отвод 251 ребенок до 8 лет и 229 детей от 8 до 17 лет. В течение года по образовательным учреждениям не более 5–7% детей не проходили профилактического обследования на туберкулез более года.

В результате проведенного скрининга туберкулезной инфекции и дообследования у врача-фтизиатра выявлены случаи туберкулеза, случаи впервые выявленных остаточных посттуберкулезных изменений и случаи латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков [12]. Всего в 2023 г. при профосмотрах на туберкулез выявлены 45 человек (84,9%) из 53 впервые выявленных с туберкулезом детей и подростков, в т. ч. при помощи пробы Манту 13 человек (28,8%), при помощи АТР – 28 человек (62,2%) и флюорографии – 4 человека (8,8%).

По данным 2023 г., положительные и сомнительные реакции на Диаскинтест® выявлены у 2 462 (0,13%) человек от 0 до 17 лет. С целью уточнения характера чувствительности к туберкулину дообследовано при помощи пробы с АТР 21 553 ребенка до 8 лет, или 3,0%, и по результатам иммунодиагностики всего 21 297 детей прошли обследование у врача-фтизиатра. В VIA группу диспансерного наблюдения (ГДН) взято под диспансерное наблюдение 2 540 детей с первичным инфицированием, в VIБ ГДН (с остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза) – 17 человек.

Из 1 170 527 обследованных при помощи пробы с АТР сомнительная реакция выявлена у 332 человек, или в 0,03%, положительная – у 1 847 952 детей, или 0,2%. Обследовано у фтизиатра 2 095 детей, или 97,0% от направленных, из них впервые выявлено лиц с латентной туберкулезной инфекцией – 1 232 человека, или 0,1% от обследованных, с остаточными изменениями после перенесенного туберкулеза – 69 человек.

<sup>22</sup> Приказ ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» от 23.11.2022 №1140 «Об организации профилактических медицинских осмотров населения в целях раннего выявления туберкулеза в медицинских организациях города Москвы».

Широкий охват детей скринингом на туберкулез позволяет своевременно выявлять туберкулезную инфекцию до развития локальных форм туберкулеза как в возрастной группе 1–7 лет, так и среди детей от 8 до 17 лет включительно и проводить необходимые превентивные мероприятия [2, 12–15].

Таким образом, по результатам 2023 г. охват детей иммунодиагностикой в мегаполисе выполнен более чем на 95%. Эффективность применения методов массового скрининга в условиях мегаполиса определяется, с одной стороны, его материально-техническим обеспечением, с другой – организационно-методическим сопровождением, исходя из нормативно-правового регулирования и уникальных условий выполнения. Планирование иммунодиагностики исходя из прикрепленного к медицинским организациям детского населения обеспечивает прозрачность и достоверность получаемых данных, а также возможность фиксировать результаты иммунодиагностики в системе ЕМИАС.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В монографии «Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг.» [16], раздел 2 «Профилактические осмотры на туберкулез» (ф.ф. 30, 33), таблица 2.3.3 «Профилактические осмотры детей 0–17 лет всеми методами», указано, что в г. Москве охват на 100 среднегодовых детей в 2022 г. составил 83,5%, а в 2023 г. – 83,2% (В РФ – 90,4 и 92,5%, Центральный ФО – 88,8 и 91,1% соответственно) [16]. В некоторых субъектах РФ показатель превышает 100%: Тверская область – 103,4 и 101,4%, Санкт-Петербург – 110,9 и 116,4% за 2022–2023 гг. соответственно.

В этом же источнике описана методика расчета показателя охвата профилактическими осмотрами детей 0–17 лет всеми методами, на 100 среднегодовых детей 0–17 лет: «100 × (ф. 30, т. 2513, с. 1.1 + 1.2 + 1.3, гр. 3/СГЧН, 0–17 лет), где СГЧН – среднегодовая численность населения. Вычисляется по полусумме численности населения на окончание предыдущего и отчетного года. При расчете интенсивных показателей использовано население 0–17 лет по данным Росстата на 1 января 2022, 2023 и 2024 года» [16, с. 5].

● **Таблица 1.** Охват профилактическими осмотрами на туберкулез детского населения г. Москвы в 2023 г. методами иммунодиагностики от числа запланированных

● **Table 1.** Coverage of preventive examinations for tuberculosis of the child population of Moscow in 2023 using immunodiagnostic methods from the planned number

Показатель	Дети от 1 до 7 лет (проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л)	Дети от 8 до 17 лет (проба с АТР)	Всего детей от 1 до 17 лет
Численность прикрепленного населения (по Плану)	758 444	1 212 856	1 971 300
План на 2023 г., чел., 95%	720 522	1 152 405	1 872 927
Выполнено, чел.	730 212	1 170 527	1 900 739
% выполнения плана	101,3	101,6	101,5
Охват прикрепленного населения, %	96,3	96,5	96,4

Согласно Приказу Федеральной службы государственной статистики (Росстата) от 5 июля 2013 г. №261 «Об утверждении методик расчета показателей для оперативной оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации»<sup>23</sup>, в период между переписями данные о численности населения получают расчетным путем, на основе данных последней прошедшей переписи и текущего учета движения населения. Оценка численности населения по Росстату – примерное определение числа жителей на территории страны или ее части; производится на основании итогов последней переписи населения, к которым ежегодно прибавляются числа родившихся и прибывших на данную территорию и вычитаются числа умерших и выбывших с данной территории.

В Москве как субъекте РФ с наибольшим числом детей показатель населения по Росстату может не отражать фактическое число детей, проживающих на территории и прикрепленных к детским поликлиникам, особенно детей первых лет жизни, наиболее динамичной возрастной категории, на которую оказывают влияние разные факторы (внутренний медицинский туризм – обращение на роды в ведущие перинатальные центры столицы, мигрирующие молодые семьи в поисках жилищных условий, прикрепление с рождения к детским поликлиникам детей из смежных субъектов России, посещение детских коллективов, неподконтрольная для регистрации часть населения и др.).

В связи с расхождением данных, приведенных в монографии [16], и фактическими показателями охвата профилактическими осмотрами детей на туберкулез в г. Москве проведен анализ выполнения профилактических осмотров и расчета показателей по итогам 2023 г.

По данным формы ФСН №30 (Москва, 2023 г.), таблица 2513 «Профилактические осмотры на туберкулез» за 2023 г., стр. 1.1 (1–7 лет включительно), 1.2 (8–14 лет включительно), 1.3. (15–17 лет включительно), по медицинским учреждениям Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ) в 2023 г. осмотрено в целях раннего выявления туберкулеза 1 921 590 детей (из них 718 272 – дети 1–7 лет включительно), охват составил 97,5% от Плана,

<sup>23</sup> Приказ Федеральной службы государственной статистики от 5 июля 2013 г. №261 «Об утверждении методик расчета показателей для оперативной оценки эффективности деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/70412848>.

а среди имеющих прикрепленное население осмотрено 1 916 255 детей (охват 97,2% от Плана).

По форме ФСН №30 всего прикреплено на медицинское обслуживание к медицинским организациям государственной системы здравоохранения Москвы 2 180 256 детей 0–17 лет. В соответствии с инструкцией по заполнению формы №30 в таблицу 1050 «Численность обслуживаемого прикрепленного населения» включают данные о численности прикрепленного к медицинской организации населения, определенной нормативными актами вышестоящего органа государственной власти в сфере здравоохранения. Таблица 1050 формы должна содержать официальные данные Росстата и может не равняться сумме численности прикрепленного населения подведомственных медицинских организаций.

Таким образом, название таблицы 1050 формы ФСН №30 не соответствует ее содержанию, заполняемому по инструкции (население по данным Росстата, а не прикрепленное).

Расчет детского населения, по данным Росстата, не отражает фактическую численность детского населения Москвы, прикрепленного на медицинское обслуживание по полису обязательного медицинского страхования в детских городских поликлиниках г. Москвы, в т. ч. запланированного для прохождения профилактических осмотров на туберкулез, т. к. число прибывших и выбывших в условиях мегаполиса с высокой миграционной нагрузкой не является постоянной величиной.

Охват профосмотром на туберкулез 1 916 255 детей от числа прикрепленного населения к медицинским учреждениям ДЗМ составил 87,9%, а от прикрепленного населения по Плану профилактических обследований населения на 2023 г. – 97,2% (табл. 2). Прикрепленное детское население по данным формы ФСН №30 не соответствует населению, которое указано медицинскими организациями в сводном Плане профилактических осмотров по округам, что можно объяснить учетом организованного детского населения и прикрепленного населения, не проживающего на территории обслуживания поликлиник.

Из расчета на примерное детское население г. Москвы, по данным Росстата (2023 г. – 2 305 586 человек 0–17 лет, из них 1 966 808 от 0 до 14 лет и 338 778 от 15 до 17 лет), показатель охвата профилактическими осмотрами на туберкулез 1 921 590 детей от 1 до 17 лет будет составлять 83,3%.

● **Таблица 2.** Охват профилактическими осмотрами на туберкулез детского населения г. Москвы методами иммунодиагностики по форме ФСН №30 (Москва, 2023 г., т. 2513)

● **Table 2.** Coverage of preventive examinations for tuberculosis of the child population of Moscow using immunodiagnostic methods according to the FSN form No. 30 (Moscow, 2023, v. 2513)

Осмотрено	Проба Манту (дети 1–7 лет)	Проба с АТР (дети 8–17 лет)	Иммунодиагностика, всего обследовано человек	Охват от детского населения по Росстату (2 305 586 чел.)	Охват от прикрепленного детского населения по форме 30 (2 180 256 чел.)	Охват от Плана профилактических обследований населения на 2023 г. (1 971 300 чел.)
По медицинским учреждениям ДЗМ, имеющим прикрепленное население	717 862	1 198 393	1 916 255	83,1%	87,9%	97,2%
По медицинским учреждениям Москвы (территория)	718 272 (+410)	1 203 318 (+4925)	1 921 590 (+5335)	83,3% (+0,2%)	88,1% (+0,2%)	97,5% (+0,3%)

Таким образом, показатель охвата детей иммунодиагностикой будет зависеть от методики его расчета. Использование для расчета численности детей только по Росстату может привести к иному показателю охвата профосмотрами прикрепленного населения, отличающемуся от фактического показателя выполнения Плана.

Возможно, на территории субъектов РФ с небольшой численностью детского населения и низкой миграционной нагрузкой показатель охвата иммунодиагностикой, рассчитанный на население по Росстату, будет совпадать с расчетом на прикрепленное население. В условиях мегаполиса несовпадение параметров охвата не отражает истинные показатели проводимой профилактической работы по планированию и проведению профилактических осмотров на туберкулез и обуславливает необходимость разработки новых подходов к учету населения и применяемым методикам расчета.

## ВЫВОДЫ

Охват детского населения Москвы профилактическими осмотрами на туберкулез при помощи иммунологических методов в 2023 г. выполнен в соответствии с Планом и составил 96,4%. Это позволяет своевременно выявлять случаи туберкулеза среди детей и подростков, поддерживать

контроль за распространением латентной туберкулезной инфекции в мегаполисе и осуществлять своевременное выявление новых случаев туберкулезной инфекции среди детей.

Показатель охвата иммунодиагностикой туберкулеза детей зависит от методики его расчета; должен планироваться и рассчитываться исходя из численности обслуживаемого прикрепленного населения к медицинским организациям, а не среднегодового населения субъекта по данным Росстата, т. к. планирование профилактических осмотров предполагает полицейской учет населения, выделение средств бюджета и персонала для материально-технического обеспечения скрининга.

Скрининг детского населения мегаполиса на туберкулез требует методического и аналитического сопровождения со стороны фтизиатров, неотъемлемой частью его является планирование и сбор данных в течение календарного года, а также применение единой методики расчета показателя охвата исходя из численности прикрепленного детского населения в соответствии с Планом. При анализе результатов профосмотров в мегаполисе должны применяться технологии работы с большими объемами данных.

Поступила / Received 15.03.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2025  
Принята в печать / Accepted 15.05.2025



## Список литературы / References

- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ. Скрининговое обследование детей и подростков с целью выявления туберкулезной инфекции. 2018. 39 с. Режим доступа: <https://pediatr-club.ru/upload/iblock/b1b/b1b561bc188c18b117ec2f73eead2d2.PDF>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Клевно НИ, Кудлай ДА. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, Kudlay DA. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Куликов АО, Зинчук ИЮ, Протченко МВ, Крысанов ИС. Диаскинтест® для скрининга детей и подростков на туберкулезную инфекцию: подходы к ценообразованию и анализ затрат – эффективность. *Туберкулез и болезни легких*. 2009;9(9):41–46. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=209421>.
- Kulikov AY, Zinchuk IY, Protsenko MV, Krysanov IS. Diaskintest® for tuberculosis screening in children and adolescents: pricing policy and cost-effectiveness analysis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;9(9):41–46. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=209421>.
- Чугаев ЮП, Камаева НГ, Цветков АИ, Кудлай ДА, Черняев ИА. Инновационные рекомбинантные технологии выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков: достижения и проблемы. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):112–118. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=379&section=6057>.
- Chugaev YuP, Kamaeva NG, Tsvetkov AI, Kudlay DA, Cherniaev IA. Innovative technologies for detecting and diagnostic of tuberculosis in children and adolescents: achievements and problems. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(6):112–118. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=379&section=6057>.
- Wang Z, Dendukuri N, Pai M, Joseph L. Taking Costs and Diagnostic Test Accuracy into Account When Designing Prevalence Studies: An Application to Childhood Tuberculosis Prevalence. *Med Decis Making*. 2017;37(8):922–929. <https://doi.org/10.1177/0272989X17113456>.
- Левин ДТ, Обухов ЮИ, Рухамина МЛ, Александрова НВ, Наконечная АВ. Использование аллергенов туберкулезных для исследования антигенов вирулентности у штаммов *Mycobacterium bovis*. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2013;1(1):23–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/plhlsi>.
- Levi DT, Obukhov YI, Rukhamina ML, Alexandrova NV, Nakonechnaya AV. Use of tuberculosis allergens for studying virulence antigens in *Mycobacterium bovis* strains. *Biopreparaty. Profilaktika, Diagnostika, Lechenie*. 2013;1(1):23–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/plhlsi>.
- Слогодская ЛВ, Богородская ЕМ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА. Оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 1 до 7 лет в Москве. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(12):14–21. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>.
- Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Evaluation of effectiveness of mass screening for tuberculosis infection in children from 1 to 7 years old in Moscow. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(12):14–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-12-14-21>.
- Кудлай ДА, Докторова НП. Антигены ESAT-6 и CFP-10 как субстрат биотехнологической молекулы, возможности применения в медицине. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):439–449. <http://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
- 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.) <http://doi.org/10.15789/2220-7619-EAC-1763>.
- Starshinova A, Dovgalyk I, Malkova A, Zinchenko Y, Pavlova M, Belyaeva E et al. Recombinant tuberculosis allergen (Diaskintest®) in tuberculosis diagnostic in Russia (meta-analysis). *Int J Mycobacteriol*. 2020;9(4):335–346. [http://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy\\_131\\_20](http://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_131_20).
- 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(Suppl. 57):1995. Available at: <https://publications.ersnet.org/content/erj/42/suppl57/1995>.
- Богородская ЕМ (ред.). *Эпидемиология, профилактика и лечение туберкулеза в г. Москве, 2022 г.* М.: МНПЦБТ; 2023. 294 с.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Валиев РШ и др. *Латентная туберкулезная инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 68 с. Режим доступа: <https://rof-tb.ru/upload/iblock/bea/ipyds1oripuudoozu7v24gt7d3bmf16v.pdf>.
- Slogotskaya L, Bogorodskaya E, Ivanova D, Sevostyanova T. Comparative sensitivity of the test with tuberculosis recombinant allergen, containing ESAT6-CFP10 protein, and Mantoux test with 2 TU PPD-L in newly diagnosed tuberculosis children and adolescents in Moscow. *PLoS ONE*. 2018;13(12):e0208705. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208705>.
- Слогодская ЛВ, Богородская ЕМ, Шамуратова ЛФ, Севостьянова ТА. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения вну-

трикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.  
Slogotskaya LV, Bogorodskaya EM, Shamuratova LF, Sevostyanova TA. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.

15. Aksenova VA, Vasilyeva IA, Kasaeva TC, SamoiloVA AG, Pshenichnaya NY, Tyulkova TE. Latent tuberculosis infection in children and adolescents in Russia. *Int J Infect Dis*. 2020;92(Suppl.):26–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.038>.  
16. Васильева ИА, Стерликов СА, Тестов ВВ, Михайлова ЮВ, Голубев ИА, Кучерявая ДА, Пономарев СБ. *Ресурсы и деятельность противотуберкулезных организаций Российской Федерации в 2022–2023 гг.* М.: РИО ЦНИИОИЗ; 2024. 95 с. Режим доступа: <https://tubdisp-bel.belzdrav.ru/upload/iblock/fd3/Ресурсы%20и%20деятельность.pdf>.

#### **Вклад авторов:**

*Концепция статьи* – Т.А. Севостьянова

*Концепция и дизайн исследования* – Л.Ф. Шамуратова Т.А. Севостьянова

*Написание текста* – Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, О.В. Зубова

*Сбор и обработка материала* – О.В. Зубова, Т.А. Севостьянова, Л.Ф. Шамуратова

*Обзор литературы* – Л.Ф. Шамуратова, О.В. Зубова

*Анализ материала* – Т.А. Севостьянова, Л.Ф. Шамуратова

*Статистическая обработка* – Т.А. Севостьянова

*Утверждение окончательного варианта статьи* – Т.А. Севостьянова

#### **Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Tatyana A. Sevostyanova

*Study concept and design* – Tatyana A. Sevostyanova, Luiza F. Shamuratova

*Text development* – Tatyana A. Sevostyanova, Luiza F. Shamuratova, Oksana V. Zubova

*Collection and processing of material* – Tatyana A. Sevostyanova, Luiza F. Shamuratova, Oksana V. Zubova

*Literature review* – Luiza F. Shamuratova, Oksana V. Zubova

*Material analysis* – Tatyana A. Sevostyanova, Luiza F. Shamuratova

*Statistical processing* – Tatyana A. Sevostyanova

*Approval of the final version of the article* – Tatyana A. Sevostyanova

#### **Информация об авторах:**

**Севостьянова Татьяна Александровна**, д.м.н., доцент кафедры фтизиатрии факультета клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фтизиатрии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заместитель заведующего филиалом, Детское отделение по медицинской части (по амбулаторно-поликлинической работе), Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10; [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)

**Шамуратова Луиза Фазыловна**, к.м.н., заведующая отделением организации фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10; [lshamuratova@yandex.ru](mailto:lshamuratova@yandex.ru)

**Зубова Оксана Владимировна**, врач-методист отделения организации фтизиопедиатрической помощи организационно-методического отдела по организации и контролю проведения противотуберкулезных мероприятий, Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом; 107014, Россия, Москва, ул. Стромынка, д. 10; [oxanavzubova@gmail.com](mailto:oxanavzubova@gmail.com)

#### **Information about the authors:**

**Tatyana A. Sevostyanova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Phthisiology of the Faculty of Clinical Medicine of the Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Professor of the Department of Phthisiology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Deputy Head of the branch Children's Department for Medical Affairs (for Outpatient and Polyclinic Work), Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; [sewata@yandex.ru](mailto:sewata@yandex.ru)

**Luiza F. Shamuratova**, Head of the Department of Phthisiopediatric Care of the Organizational and Methodological Department, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; [lshamuratova@yandex.ru](mailto:lshamuratova@yandex.ru)

**Oksana V. Zubova**, Methodologist of the Department of the Organization of Phthisiopediatric Care of the Organizational and Methodological Department for the Organization and Control of Anti-Tuberculosis Measures, Moscow City Scientific and Practical Center for Tuberculosis Control; 10, Stromynka St., Moscow, 107014, Russia; [oxanavzubova@gmail.com](mailto:oxanavzubova@gmail.com)

## Контакт подростков с больным туберкулезом: актуальные проблемы по данным специализированного стационара

Е.С. Овсянкина<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Л.В. Панова, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Ф.А. Полуэктова, <https://orcid.org/0000-0003-1103-4022>, firaya3000@gmail.com

Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2

### Резюме

**Введение.** Контакт с больным туберкулезом – ведущий фактор риска развития туберкулеза у детей и подростков, для реализации которого наибольшее значение имеет семейный/близкородственный контакт. Особого внимания, как наиболее эпидемически опасные, требуют очаги с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза (МЛУ/ШЛУ МБТ) у источника инфекции.

**Цель.** Выявить основные причины развития и поздней диагностики туберкулеза у подростков из очагов инфекции, определить возможные пути решения выявленных проблем.

**Материалы и методы.** Проведено когортное ретроспективное исследование за период с 2021 по 2023 г., изучены 90 историй болезни подростков, в 53 случаях (58,9%) установлен контакт с больным туберкулезом. Статистическую взаимосвязь между изучаемыми факторами риска, которые могли повлиять на позднее выявление заболевания, рассчитывали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** Установлено, что отсутствие должного наблюдения за контактными лицами в противотуберкулезном диспансере (ПТД) (нарушения условий проведения плановых обследований, превентивной химиотерапии) и упущенные возможности при массовом скрининге в учреждениях первичной медико-санитарной помощи (ПМСП) являются основными причинами позднего выявления заболевания, особенно при сочетании нескольких факторов риска и наличии клинических признаков заболевания. Определено, что скрининговые методы выявления туберкулеза в очагах эффективны при регулярном их применении. Манифестация заболевания возможна в период длительных промежутков между обследованиями при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания и торпидном его течении, что определяет несоответствие метода выявления туберкулеза (скрининг) и его клинической формы (распространенные, осложненные процессы).

**Заключение.** Для решения проблемы необходимы: обязательное наблюдение контактирующего лица в ПТД независимо от желания законных представителей/пациента; определение условий изоляции источника инфекции от контактирующего подростка до прекращения бактериовыделения; индивидуализированное наблюдение и углубленное обследование контактирующих, если у источника инфекции выявлена МЛУ/ШЛУ МБТ; совершенствование вопросов междисциплинарного взаимодействия с учреждениями ПМСП.

**Ключевые слова:** подростки, очаг туберкулеза, методы выявления, диагностика, АТР, 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, Полуэктова ФА. Контакт подростков с больным туберкулезом: актуальные проблемы по данным специализированного стационара. *Медицинский совет.* 2025;19(11):144–150. <https://doi.org/10.21518/ms2025-240>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Contact of adolescents with a TB patient: acute issues according to the specialist hospital

Elena S. Ovsyankina<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0460-7585>, detstvociit@mail.ru

Ljudmila V. Panova, <https://orcid.org/0000-0003-2417-8295>, averbakh2013@yandex.ru

Firaya A. Poluektova, <https://orcid.org/0000-0003-1103-4022>, firaya3000@gmail.com

Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia

### Abstract

**Introduction.** Any contact with a TB patient is the leading risk factor for developing TB disease in children and adolescents, and availability of a family/close relative contact matters the most for its realization. TB foci with multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR/XDR MBT) strains that are present at the source of infection require special attention as the most epidemically dangerous ones.

**Aim.** To identify the major reasons for the development and late diagnosis of TB disease in adolescents from the infection foci, and to find possible ways to address identified issues.

**Materials and methods.** A retrospective cohort study (2021 to 2023) was conducted. 90 medical records of adolescents were analysed. In 53 cases, contacts with a TB patient were identified (58.9%). The statistical relationship between the studied risk factors that could affect the late detection of the TB disease was calculated using the Pearson  $\chi^2$  test.

**Results.** It has been established that a lack of proper follow-up medical care over exposed persons at the tuberculosis dispensary (TBD) (violations of the procedures for follow-up checkups, preventive chemotherapy) and missed opportunities in mass screening in the primary health care (PHC) facilities are the main reasons for late detection of the disease, especially when several risk factors are combined, and clinical signs of the disease are present. TB screening methods applied at the infection foci have proven to be most effective when implemented on a regular basis. The disease can manifest during long intervals between medical checkups in the absence of pronounced clinical symptoms of the disease and in a torpid course, which identifies inconsistency between TB diagnostic techniques (screening) and its clinical form (widespread, complicated processes).

**Conclusion.** To solve this issue, the following measures are required: mandatory follow-ups of exposed persons at the TBD regardless of legal representative / patient's wishes; determination of the conditions for isolation of a source of infection from a contact adolescent until bacterial excretion is completed; personalized follow-up care and thorough medical checkups of exposed persons, if MDR/XDR MBT strains are identified at the source of infection; improvement of interdisciplinary collaboration between primary health care facilities.

**Keywords:** adolescents, TB focus, screening, diagnosis, RTA, interdisciplinary interaction

**Acknowledgements:** The work has been performed on a budgetary basis as part of research work by the Federal State Scientific Institution – Central Scientific Research Institute of Tuberculosis on the topic: New Approach to the Diagnosis and Treatment of Respiratory Tuberculosis in Children and Adolescents.

**For citation:** Ovsyankina ES, Panova LV, Poluektova FA. Contact of adolescents with a TB patient: acute issues according to the specialist hospital. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):144–150. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-240>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Контакт с больным туберкулезом – основной фактор риска развития туберкулеза у детей и подростков. Эпидемиологическая опасность семейных очагов инфекции наиболее значима, особенно при выделении источником инфекции микобактерий туберкулеза (МБТ) с множественной и широкой лекарственной устойчивостью (МЛУ/ШЛУ) [1, 2]. Пациенты из очагов инфекции нуждаются в наблюдении и проведении профилактических оздоровительных мероприятий для предупреждения развития заболевания или его раннего выявления [3]. Подростки, контактирующие с больным туберкулезом, представляют собой группу наивысшего риска развития данного заболевания, т. к. в силу своих поведенческих особенностей не уделяют внимания своему здоровью и обращаются к врачу только при появлении клинических признаков заболевания (повышение температуры, кашель, выделение мокроты, кровохарканье), которые характерны для тяжелых, распространенных процессов [2]. Физиологические и психологические особенности подросткового возраста способствуют развитию туберкулеза в этой возрастной группе и затрудняют его раннее выявление [4–7]. Кроме того, лица 15 лет и старше в законодательном порядке имеют право принимать решение о необходимости проведения медицинских вмешательств, включая плановые скрининговые мероприятия, направленные на выявление туберкулеза, в том числе при наличии контакта с больным<sup>1</sup>.

Группу факторов, способствующих развитию туберкулеза в условиях контакта, составляют организационные

проблемы, такие как неизвестные противотуберкулезной службе очаги туберкулезной инфекции (выявление источника инфекции в окружении заболевшего подростка или выявление случаев заболевания детей и подростков одновременно с заболевшим взрослым, отсутствие изоляции от источника инфекции) [8]. Рассматриваются дефекты проведения противотуберкулезных мероприятий, в том числе нарушение сроков обследования и недостаточная эффективность применяемых методов скрининга туберкулезной инфекции, прежде всего иммунологических кожных тестов [9]. К организационным проблемам работы в очагах, определяющим ее низкую эффективность, относится сужение границ очага до обследования лиц первой линии родства (родители), прописанных и проживающих совместно с ребенком/подростком, добровольное информированное согласие на диспансерное наблюдение, включая пациентов детского и подросткового возрастов [9].

**Цель** исследования – выявить основные причины развития и поздней диагностики туберкулеза у подростков из очагов инфекции и определить возможные пути решения выявленных проблем.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено когортное ретроспективное исследование за период с 2021 по 2023 г. Изучены 90 историй болезни детей старшего возраста (13–14 лет) и подростков (15–17 лет), находившихся на стационарном лечении (далее – подростки). Контакт с больным туберкулезом имели 53 чел. (58,9% от общего числа наблюдений). Изучена характеристика очагов туберкулезной инфекции: социальная связь источника инфекции с заболевшим пациентом, длительность контакта, эпидемиологическая характеристика очага (наличие и характер бактериовыделения, течение заболевания у источника туберкулеза).

<sup>1</sup> Федеральный закон от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/documents/7025>; Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 марта 2019 г. № 127н «Об утверждении порядка диспансерного наблюдения за больными туберкулезом лицами, находящимися или находившимися в контакте с источником туберкулеза, а также лицами с подозрением на туберкулез и излеченными от туберкулеза...». Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=338364>.

Проведен анализ сведений о диспансерном наблюдении, изучены методы выявления заболевания и клинические формы туберкулеза у заболевших подростков из очагов инфекции.

Оценка характеристики очагов, диспансерного наблюдения по изучаемым параметрам, а также клинических форм заболевания представлена в абсолютных числах с указанием долей (%) по отношению ко всем наблюдаемым случаям заболевания туберкулезом подростков из очагов в настоящем исследовании (53 чел.). Статистическую взаимосвязь между изучаемыми факторами риска определяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. С целью оценки силы связи между фактором риска и исходом рассчитан коэффициент сопряженности Пирсона (С). Статистически значимыми считались различия при  $p \leq 0,05$ .

План исследования не требовал согласования с этическим комитетом, т. к. при поступлении в клинику родители/законные представители дали информированное добровольное согласие на использование результатов обследования в медицинских, научных и образовательных целях с соблюдением правил врачебной тайны.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ причин заболевания подростков в очаге туберкулезной инфекции, с нашей точки зрения, наиболее информативен по данным специализированного стационара, где концентрируются случаи активного туберкулеза. Акцент сделан на упущенные возможности предупреждения развития туберкулеза или его раннего выявления с учетом эффективности проведения скрининговых методов обследования пациентов, предусмотренных директивными документами, как для контактных лиц, так и при массовом скрининге. Особенное внимание уделено случаям, когда пациент из очага не наблюдался в противотуберкулезном диспансере (ПТД) [10].

Установлено, что большая часть пациентов (45/53 – 85,1%) были из семейного и близкородственного контакта с больным туберкулезом. В 43,4% случаев (23/53) длительность контакта превышала 2 года. Обращает на себя внимание, что в основном были очаги высокой эпидемической опасности: бактериовыделение выявлено у 77,4% (41/53) источников инфекции, в том числе у 71,9% (32/41) – МБТ с МЛУ/ШЛУ. Повторные случаи заболевания в очаге и очаги смерти зарегистрированы, соответственно, в 28,4% (15/53) и 32,8% (18/53) случаев. Ни в одном случае не было предпринято мер по разобщению пациентов и источника инфекции, позволяющему исключить эпидемическую опасность очага (изоляция больного и/или подростка). При этом важно подчеркнуть, что частота частичного или полного совпадения теста лекарственной чувствительности (ТЛЧ) МБТ у пациента и источника инфекции составила 89,2% (37/41).

Сведения о диспансерном наблюдении представлены на рис. 1. Большая часть пациентов (62% – 33/53) состояли на диспансерном учете (ДУ) у фтизиатра, но наблюдались нерегулярно. Каждый третий пациент не состоял на учете у фтизиатра при известном контакте.

Компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), как основной метод дообследования пациентов этой группы ДУ, была применена только в 57,6% случаев (19/33) у пациентов с положительной реакцией на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). Превентивная химиотерапия была назначена 28 из 53 подростков (52,4%), но во всех случаях амбулаторно и без учета ТЛЧ у источника инфекции. Как правило, назначались 2 препарата 1-го ряда (изониазид + пиразинамид / изониазид + этамбутол), даже в случаях МЛУ/ШЛУ МБТ у источника инфекции.

Учитывая дефекты диспансерного наблюдения/его отсутствие, очевидно, что и методы выявления заболевания у подростков из контакта с больным туберкулезом (53 чел.) были разные. Так, при наличии контакта заболевание выявлено при плановом обследовании в ПТД только в 28,4% случаев (15/53). При этом выявление заболевания можно было считать своевременным (ограниченные процессы – односторонние в пределах 2 сегментов, неосложненные, без признаков перенесенного первичного туберкулеза в виде кальцинатов во внутригрудных лимфатических узлах/легких) в 5 из 15 случаев. У остальных 10 из 15 подростков – позднее выявление заболевания (распространенные процессы – более 2 сегментов/двусторонние; наличие осложнений, следов перенесенного первичного туберкулеза). Позднее выявление заболевания наблюдалось при отсутствии динамического наблюдения за контактными лицами в ПТД, включая случаи отказа родителей/самого пациента от проведения профилактических мероприятий. Имело значение отсутствие междисциплинарного взаимодействия с педиатрами первичной медико-санитарной помощи (ПМСП), прежде всего отсутствие информации о контакте. В период проведения массового скрининга в учебном заведении при положительном результате пробы с АТР врачи-педиатры не получали достаточной мотивации для направления ребенка на консультацию к фтизиатру.

При скрининге с применением кожных иммунологических тестов в учреждениях ПМСП у наблюдаемых нами пациентов заболевание выявлено в 26,4% случаев (14/53). Регулярное обследование проходили только 15,8% (8/53) пациентов. В то же время за год до

● **Рисунок 1.** Сведения о диспансерном наблюдении детей старшего возраста и подростков из очагов инфекции  
● **Figure 1.** Results of the regular medical checkup of older children and adolescents from the infection foci



выявления заболевания проба с АТР была положительной еще в 35,8% (19/53) случаев, но в ПТД эти подростки не были обследованы. Обращают на себя внимание дефекты дообследования этой группы пациентов: проведение обзорной рентгенограммы вместо КТ ОГК или отсроченное на 3–6 мес. обследование до повторного результата пробы с АТР. В то же время значимость пробы с АТР при выборочном скрининге в группах риска, в том числе в очагах инфекции при соблюдении правил дообследования, имеет большую значимость для своевременного выявления заболевания [11–14].

Выявление заболевания с помощью флюорографии составило 11,3% (6/53), на учете в ПТД эти пациенты не состояли. Следует отметить, что в проведенном ранее нами исследовании представлено, что флюорография вряд ли может быть методом раннего выявления туберкулеза, т. е. скринингом инфекции, в связи с ограниченной по сравнению с КТ ОГК разрешающей возможностью метода. Это определяет частоту выявления распространенных, эпидемически опасных случаев туберкулеза у подростков [15].

У значительной доли пациентов (33,9% – 18/53) заболевание было выявлено при обращении за медицинской помощью с клиникой внебольничной пневмонии. Все пациенты были из семейного/близкородственного контакта, в ПТД не наблюдались или наблюдались нерегулярно. Длительная диагностика туберкулеза (от 2 нед. до 3 мес.) была обусловлена отсутствием настороженности врачей ПМСП в отношении туберкулеза. В частности, эпидемиологический анамнез не собирался или собирался формально, без учета возможного контакта вне семьи и в сроки, удаленные от конкретного случая. Внебольничная пневмония – ведущий диагноз при наличии воспалительных изменений в легких. Несмотря на несоответствие этому диагнозу клинической, лабораторной картины и течения заболевания, он устанавливался в 66,6% случаев при проведении обзорной рентгенограммы. КТ ОГК проводилась только после неудачи неспецифической терапии и, как правило, уже в специализированном стационаре.

Что касается этиологической верификации диагноза, прежде всего у пациентов с клинической картиной заболевания, то бактериовыделение, как правило, выявлялось

также в специализированном стационаре. Вклад микробиологических методов, в том числе молекулярно-генетических, в верификацию диагноза достаточно низкий (дети до 14 лет – до 5%, подростки – до 25%), что подтверждается данными официальной статистики и результатами исследований, проведенных в клинике нашего института [16]. Поиск новых диагностических тестов и лабораторных маркеров туберкулеза является актуальной проблемой во всем мире [17–19]. Следует отметить, что в действующем стандарте ВОЗ медицинской помощи для детей с пневмонией диагноз туберкулеза ставится только в том случае, если у ребенка в анамнезе имеются длительно сохраняющиеся симптомы или он не отвечает на лечение антибиотиками<sup>2</sup>. Помимо исследования мокроты, у детей выполняются микробиологические анализы образцов стула для прямого обнаружения МБТ (Xpert MTB/RIF Ultra), изучается возможность дифференциальной диагностики активного туберкулеза и неспецифических заболеваний на основе анализа уровня экспрессии матричной РНК (мРНК) 3 генов (GBP5, DUSP3 и KLF2) [20, 21].

С целью оценки причин позднего выявления туберкулеза у подростков из очагов, методы выявления «по контакту с больным туберкулезом», «по результатам иммунологических тестов», «по флюорографии», «при обращении за медицинской помощью», с учетом имеющихся дефектов их проведения, были рассмотрены как возможные условия для позднего/своевременного выявления заболевания (исходы выявления) (таблица).

Между условиями выявления заболевания «по контакту с больным туберкулезом» ( $\chi^2 = 7,978$ ;  $p = 0,285$ ), «по результатам пробы с АТР» ( $\chi^2 = 1,856$ ;  $p = 0,263$ ) и исходом в виде позднего выявления заболевания установлена слабая статистическая взаимосвязь, что не исключает возможности влияния этих факторов на позднее выявление заболевания. Статистический анализ ( $\chi^2 = 0,442$ ;  $p = 0,608$ ) не выявил значимой взаимосвязи между поздним выявлением туберкулеза по результатам флюорографии и наличием контакта с больным туберкулезом, возможно, из-за малого числа наблюдений. Следует

<sup>2</sup> Стандарты повышения качества медицинской помощи, оказываемой в лечебно-профилактических учреждениях детям и подросткам раннего подросткового возраста. Всемирная организация здравоохранения, 2021. 140 с. Режим доступа: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272346/9789240040991-rus.pdf>.

- **Таблица.** Оценка значимости исходов выявления туберкулеза с учетом методов выявления ( $n = 53$ )
- **Table.** Assessment of the significance of TB detection outcomes with due account for screening methods ( $n = 53$ )

Фактор риска позднего выявления заболевания	Позднее выявление заболевания ( $n = 41$ )		Своевременное выявление заболевания ( $n = 12$ )		p	Кoeffициент сопряженности Пирсона (C)
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
По контакту с больным туберкулезом	10	24,0	5	42,0	0,285	0,158*
По результатам пробы с АТР	9	22,0	5	42,0	0,263	0,184*
По флюорографии	4	10,0	2	16,0	0,608	0,091**
При обращении за медицинской помощью	18	44,0	0	0	0,004	0,362***

Примечание. АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; \* – сила связи слабая; \*\* – сила связи незначительная; \*\*\* – сила связи средняя.

обратить внимание на то, что при дополнительном изучении анамнеза у пациентов с поздним выявлением туберкулеза до проведения указанных скрининговых методов обследования (17/23 – 73,9%) неоднократно наблюдались заболевания органов дыхания без выраженной клинической картины и без обращения за медицинской помощью. С учетом выявленных клинических форм туберкулеза, скорее всего, это была манифестация туберкулеза, торпидное его течение. Обозначенные условия, статистически не оказывающие существенного влияния на позднее выявление заболевания, в том числе при нерегулярном проведении, фиксируются как результат скринингового исследования без учета предшествующего клинического анамнеза.

В то же время выявление туберкулеза «при обращении за медицинской помощью» с исходом в виде позднего выявления имеет среднюю статистическую взаимосвязь ( $\chi^2 = 7,978$ ;  $p = 0,004$ ). Это одна из самых важных причин позднего выявления заболевания, которая формируется из упущенных возможностей применения нескольких скрининговых методов обследования пациентов одновременно (наблюдение по контакту, проба с АТР, флюорография) и при наличии клинических жалоб, сходных с таковыми при туберкулезе [22].

Упущенные возможности наблюдения в очагах инфекции и дефекты применения скрининговых методов выявления заболевания нашли отражение в клинических формах туберкулеза (рис. 2). Наиболее значимое место занимает инфильтративный туберкулез (49%). В целом структура клинических форм туберкулеза у этой категории пациентов свидетельствует о тяжести заболевания, позднем его выявлении. Распад легочной ткани отмечен у 39,6% пациентов. Бактериовыделение выявлено в 35,9% случаев, причем в более чем половине из них (50,2%) – МБТ с МЛУ/ШЛУ. Частота осложненного течения туберкулеза составила 16,9% (9/53), в том числе туберкулез бронха – 3, ателектаз, кровохарканье, эмпиема плевры – по 2 случая.

● **Рисунок 2.** Клинические формы туберкулеза у пациентов из очагов туберкулезной инфекции

● **Figure 2.** Clinical TB forms in patients from the TB foci



Особого внимания заслуживают случаи «спонтанного излечения первичного туберкулеза». У 15/53 чел. (28,3%) выявлены кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах/легких, которые послужили причиной реактивации заболевания в подростковом возрасте. Среди этих пациентов значительная часть (62,5%) имела процессы, свидетельствующие о длительном течении первичного туберкулеза, такие как туберкулез множественных локализаций, фиброзно-кавернозный туберкулез (ФКТ), множественные туберкулемы. Эти случаи являются свидетельством того, что «спонтанное излечение первичного туберкулеза» не мотивирует к поиску источника инфекции. Пациенты либо не наблюдались в ПТД, либо формально наблюдались в VI Б группе ДУ. В 1/3 случаев заболевание выявлено при обращении за медицинской помощью.

В целом исходы заболевания соответствовали тяжести выявленных процессов. В 52,8% случаев пациентам с деструктивными процессами и выраженными остаточными изменениями (ФКТ, множественные туберкулемы с распадом и кальцинацией, эмпиема плевры) кроме специфической химиотерапии потребовалось хирургическое лечение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Позднее выявление заболевания у подростков в очагах туберкулезной инфекции – основная проблема, которая требует решения. Установлено, что отсутствие должного наблюдения за контактными лицами в ПТД (нарушения условий проведения плановых обследований, превентивной химиотерапии) и упущенные возможности при массовом скрининге в учреждениях ПМСП являются основными причинами позднего выявления заболевания, особенно при сочетании нескольких факторов риска и наличии клинических признаков заболевания. Определено, что скрининговые методы выявления туберкулеза эффективны только при регулярном их применении, особенно в условиях контакта с больным туберкулезом. Манифестация заболевания возможна в период длительных промежутков между обследованиями при отсутствии выраженных клинических проявлений заболевания и торпидном его течении, что определяет несоответствие метода выявления туберкулеза (скрининг) и его клинической формы (распространенные, осложненные процессы). Для решения проблемы необходимо прежде всего решить вопрос об обязательном наблюдении контактирующего лица в ПТД независимо от желания законных представителей/пациента с учетом инфекционного характера и социальной значимости туберкулеза, а также определить условия изоляции источника инфекции до прекращения бактериовыделения от контактирующего подростка. Необходим индивидуальный подход к наблюдению и углубленному обследованию контактирующих с источником инфекции, вызванной МЛУ/ШЛУ МБТ, а также междисциплинарное взаимодействие, регламентированное директивным документом. Данный документ должен обеспечивать своевременную передачу информации о наличии

контакта в учреждении ПМСП для обследования на туберкулез пациентов, у которых проба АТР выявила предикторы развития туберкулезной инфекции, и пациентов, имеющих признаки туберкулеза, выявленные лучевыми методами исследования (как при плановых обследованиях, так и при обследовании по поводу воспалительных заболеваний органов дыхания). Положения директивного

документа должны быть согласованы с Роспотребнадзором и соответствовать законодательной базе, обеспечивающей защиту прав несовершеннолетних на здоровьесбережение.



Поступила / Received 21.02.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2025  
Принята в печать / Accepted 05.05.2025

## Список литературы / References

1. Овсянкина ЕС, Губкина МФ, Панова ЛВ, Эргешов АЭ, Юхименко НВ, Хохлова ЮЮ. Химиотерапия туберкулеза органов дыхания у детей и подростков: научные подходы к решению проблемы. *Российский медицинский журнал*. 2018;24(5):249–253. <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-249-253>.  
Ovsyankina ES, Gubkina MF, Panova LV, Ergeshov AE, Yukhimenko NV, Khokhlova YuYu. Chemotherapy of respiratory tuberculosis in children and adolescents: scientific approaches to solving the problem. *Medical Journal of the Russian Federation*. 2018;24(5):249–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2106-2018-24-5-249-253>.
2. Фирсова ВА. *Туберкулез у подростков*. М.: Типография «Наука»; 2010. 34 с.
3. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семейных очагов. *Туберкулез и болезни легких*. 2011;88(1):11–15. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nebnhl>.  
Poddubnaya LV, Shilova EP. Tuberculosis infection in children and adolescents from familial foci. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2011;88(1):11–15. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nebnhl>.
4. Павлова МВ, Старшинова АА, Сапожникова НВ, Чернохаева ИВ, Журавлев ВЮ. Диагностика и клинично-рентгенологическая характеристика туберкулеза органов дыхания у подростков. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;(1):10–14. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324>.  
Pavlova MV, Starshinova AA, Sapozhnikova NV, Chernokhaeva IV, Zhuravlev VYu. Diagnosis and clinical and X-ray characteristics of pulmonary tuberculosis in adolescents. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;(1):10–14. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/324>.
5. Плеханова МА, Мордык АВ, Подкопаева ТГ, Цыганкова ЕА, Герасимов ПН, Попов РА. Оценка санитарной грамотности подростков по вопросам туберкулеза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;(1):55–57. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pabscxh>.  
Plekhanova MA, Mordyk AV, Podkopayeva TG, Tsygankova EA, Gerasimov PN, Popov RA. Estimation of sanitary knowledge in teenagers about tuberculosis problems. *Siberian Medical Review*. 2012;(1):55–57. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pabscxh>.
6. Павленок ИВ, Ревакина ОВ, Алексеева ТВ. Оценка организации противотуберкулезной помощи детям и подросткам в Сибирском Федеральном округе в 2010–2012 гг. *Туберкулез и болезни легких*. 2014;(5):36–41. Режим доступа: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/73>.  
Pavlenok IV, Revyagina OV, Alekseeva TV. Assessment of antituberculosis care to children and adolescents in the Siberian Federal District in 2010–2012. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2014;(5):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.tibl-journal.com/jour/article/view/73>.
7. Рашкевич ЕЕ, Мьякисева ТВ, Авдеева ТГ. Социальные факторы риска и их влияние на характер и течение туберкулеза у подростков. *Сибирское обозрение*. 2011;(6):97–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oosved>.  
Rashkevich EE, Myakishева TV, Avdeyeva T. Social risk factors and their influence on tuberculosis disease course in teenagers. *Siberian Review*. 2011;(6):97–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oosved>.
8. Кривохиж ВН, Михайлова СВ. Медико-социальная и клинические характеристики детей в очагах туберкулезной инфекции. *Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2016;11(1):75–99. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yichxz>.  
Krivokhizh VN, Mikhailova SV. Medical, social and clinical characteristics of children in tuberculosis infection foci. *Health Is the Basis of Human Potential: Problems and Ways to Solve Them*. 2016;11(1):75–99. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yichxz>.
9. Эргешов АЭ, 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 Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2020;(4):5–13. <https://doi.org/10.7868/S2587667820040019>.  
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). *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2020;(4):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667820040019>.
10. Аксенова ВА, Баронова ОД, Барышникова ЛА, Казаков АВ, Клевно НИ. *Латентная туберкулезная инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.: РООИ «Здоровье человека»; 2024. 76 с. Режим доступа: [https://roknd.ru/uploads/userfiles/organization\\_1200/documents/klinic-recomended/tyberkylez-latent-deti-2024.pdf](https://roknd.ru/uploads/userfiles/organization_1200/documents/klinic-recomended/tyberkylez-latent-deti-2024.pdf).
11. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Степченко ИМ, Кононенко ВГ. Иммунологические пробы у детей, их роль в формировании групп риска по туберкулезу. *Туберкулез и социально значимые болезни*. 2016;(1):20–23. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/317>.  
Poddubnaya LV, Shilova EP, Stepchenko IM, Kononenko VG. Immunologic tests in children, their role in the formation of groups at risk of tuberculosis. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2016;(1):20–23. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/317>.
12. Фелькер ИГ, Павленок ИВ, Ставицкая НВ, Кудлай ДА. Латентная туберкулезная инфекция среди детей и взрослых в регионах с высокой распространенностью туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(1):34–40. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.  
Felker IG, Pavlenok IV, Stavitskaya NV, Kudlay DA. Latent Tuberculosis Infection Among Children and Adults in the Regions with High Prevalence of Tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2023;101(1):34–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-1-34-40>.
13. Кудлай ДА, Старшинова АА, Довгалик 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). *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
14. Губкина МФ, Стерликова СС. Значение скрининговых методов обследования детей в выявлении туберкулеза. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019;(3):13–19. <https://doi.org/10.7868/S2587667819030026>.  
Gubkina MF, Sterlikova SS. The importance of screening methods of examination of children in the detection of tuberculosis. *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2019;(3):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667819030026>.
15. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ. К вопросу о выявлении туберкулеза органов дыхания у подростков при проведении плановой флюорографии. Взгляд фтизиатра. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(4):49–54. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-49-54>.  
Ovsyankina ES, Panova LV. On the issue of respiratory tuberculosis detection in adolescents during routine fluorography: A phthisiatrician's view. *Pediatrics. Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(4):49–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-49-54>.
16. Овсянкина ЕС, Эргешов АЭ, Губкина МФ, Панова ЛВ, Юхименко НВ. Научные достижения и перспективы научных исследований детского-подросткового отдела ФГБНУ «ЦНИИТ» (к 100-летию детского-подростковой клиники ФГБНУ «ЦНИИТ»). *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019;(3):5–12. <https://doi.org/10.7868/S2587667819030014>.  
Ovsyankina ES, Ergeshov AE, Gubkina MF, Panova LV, Yukhimenko NV. Scientific achievements and perspectives of research of the children and adolescents' tuberculosis department, CTRI (dedicated to the 100<sup>th</sup> anniversary of Children and Adolescents' Clinic, CTRI). *Bulletin of the Central Research Institute of Tuberculosis*. 2019;(3):5–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667819030014>.
17. Xu D, Zeng J, Xie F, Yang Q, Huang K, Xiao W, Zou H, Zhang H. Construction of a risk model and deep learning network based on patients with active pulmonary tuberculosis and pulmonary inflammation. *Biomed Rep*. 2023;18(5):34. <https://doi.org/10.3892/br.2023.1616>.
18. Drain PK, Gardiner J, Hannah H, Broger T, Dheda K, Fielding K et al. Guidance for Studies Evaluating the Accuracy of Biomarker-Based Nonsputum Tests

- to Diagnose Tuberculosis. *J Infect Dis.* 2019;220(Suppl. 3):S108–S115. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz356>.
19. Penn-Nicholson A, Gomathi SN, Ugarte-Gil C, Meaza A, Lavu E, Patel P et al. A prospective multicentre diagnostic accuracy study for the Truenat tuberculosis assays. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2100526. <https://doi.org/10.1183/13993003.00526-2021>.
  20. Vessièrè A, Font H, Gabillard D, Adonis-Koffi L, Borand L, Chabala C et al. Impact of systematic early tuberculosis detection using Xpert MTB/RIF Ultra in children with severe pneumonia in high tuberculosis burden countries (TB-Speed pneumonia): a stepped wedge cluster randomized trial. *BMC Pediatr.* 2021;21(1):136. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02576-5>.
  21. Olbrich L, Nliwasa M, Sabi I, Ntinginya NE, Khosa C, Banze D et al. Rapid and Accurate Diagnosis of Pediatric Tuberculosis Disease: A Diagnostic Accuracy Study for Pediatric Tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2023;42(5):353–360. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003853>.
  22. Овсянкина ЕС, Панова ЛВ, Захарова ИН. Вопросы междисциплинарного взаимодействия при выявлении и диагностике туберкулеза у детей и подростков: обзор литературы и комментарии. *Медицинский совет.* 2023;17(17):54–61. <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.
- Ovsyankina ES, Panova LV, Zakharova IN. N. Issues of interdisciplinary interaction during detection and diagnosis of tuberculosis in children and adolescents: a literature review and comments. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(17):54–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-262>.

---

#### **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:**

**Овсянкина Елена Сергеевна**, д.м.н., профессор, руководитель детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; [detstvocniit@mail.ru](mailto:detstvocniit@mail.ru)

**Панова Людмила Владимировна**, д.м.н., ведущий научный сотрудник детско-подросткового отдела, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; [averbakh2013@yandex.ru](mailto:averbakh2013@yandex.ru)

**Полуэктова Фирая Ахатовна**, к.м.н., заведующая подростковым отделением, Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза; 107564, Россия, Москва, Яузская аллея, д. 2; [firaya3000@gmail.com](mailto:firaya3000@gmail.com)

#### **Information about the authors:**

**Elena S. Ovsyankina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; [detstvocniit@mail.ru](mailto:detstvocniit@mail.ru)

**Ludmila V. Panova**, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Children and Adolescents Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; [averbakh2013@yandex.ru](mailto:averbakh2013@yandex.ru)

**Firaya A. Poluektova**, Cand. Sci. (Med.), Head of Adolescent Department, Central Research Institute of Tuberculosis; 2, Yauzskaya Alley, Moscow, 107564, Russia; [firaya3000@gmail.com](mailto:firaya3000@gmail.com)

# Обеспеченность витамином D, генетические полиморфизмы VDR и фекальные маркеры проницаемости слизистой оболочки кишечника у детей с пищевой аллергией

Д.В. Коваленко<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4852-6103>, sunny.dashu@mail.ru

Т.А. Шуматова, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>, shumatov@mail.ru

Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

## Резюме

**Введение.** Витамин D участвует в поддержании целостности кишечного барьера, соответственно, дефицит этого нутриента способен нарушать целостность кишечного барьера, что является важным звеном в патогенезе пищевой аллергии. Зная генетический профиль пациента, можно спрогнозировать вероятность развития пищевой аллергии, в то время как современные методы оценки состоятельности кишечника позволят упростить диагностику данной нозологии.

**Цель.** Провести анализ уровня витамина D, распределения генотипов полиморфных вариантов гена *VDR*, содержания зонулина, I-FABP и  $\beta$ 2-дефензина у детей с аллергической энтеропатией.

**Материалы и методы.** Обследовано 2 группы детей: 15 детей с аллергической энтеропатией (основная группа) и 15 здоровых детей (контрольная группа) раннего возраста. В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли 25(OH)D, метод полимеразно-цепной реакции в режиме реального времени использовался для идентификации полиморфизмов гена *VDR*. Содержание фекальных биомаркеров (зонулин,  $\beta$ 2-дефензин, I-FABP) оценивали в копрофильтратах с использованием метода энзим-связанного иммуносорбентного анализа. Для статистической обработки использовались непараметрические методы: критерий Манна – Уитни, коэффициент ранговой корреляции  $r_s$  Спирмена. Критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера с поправкой Бенджамини – Хохберга использовался для анализа номинальных переменных.

**Результаты.** У детей с пищевой аллергией уровень 25(OH)D был статистически ниже, чем у здоровых пациентов (21,4 нг/мл и 32,4 нг/мл соответственно,  $p = 0,006$ ). Содержание фекальных биомаркеров у детей основной группы было выше по сравнению с группой контроля (зонулин = 1,6 нг/мл и 0,6 нг/мл ( $p < 0,001$ ),  $\beta$ 2-дефензин = 0,3 нг/мл и 0,1 нг/мл ( $p = 0,003$ ), I-FABP = 0,42 нг/мл, и 0,19 нг/мл ( $p < 0,001$ ) соответственно). У детей с аллергической энтеропатией зарегистрирована большая частота встречаемости гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*. Содержание 25(OH)D находится в обратной корреляционной связи с  $\beta$ 2-дефензином и I-FABP ( $r_s = -0,673$ ,  $p < 0,001$  и  $r_s = -0,399$ ,  $p = 0,029$  соответственно).

**Выводы.** У пациентов с аллергической энтеропатией выявлены недостаточный уровень 25(OH)D, повышение концентрации изучаемых маркеров в кале, повышенная распространенность гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*.

**Ключевые слова:** дети, аллергическая энтеропатия, витамин D, полиморфизм, ген, зонулин, кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты,  $\beta$ 2-дефензин

**Для цитирования:** Коваленко ДВ, Шуматова ТА. Обеспеченность витамином D, генетические полиморфизмы VDR и фекальные маркеры проницаемости слизистой оболочки кишечника у детей с пищевой аллергией.

*Медицинский совет.* 2025;19(11):151–156. <https://doi.org/10.21518/ms2025-189>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Vitamin D status, VDR genetic polymorphisms and fecal markers of intestinal mucosal permeability in children with food allergy

Darya V. Kovalenko<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-4852-6103>, sunny.dashu@mail.ru,

Tatyana A. Shumatova, <https://orcid.org/0000-0003-2668-8483>, shumatov@mail.ru

Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia

## Abstract

**Introduction.** Knowing the patient's genetic profile, it is possible to predict the likelihood of developing food allergies.

**Aim.** The study was to conduct a study in children with allergic enteropathy: vitamin D levels, genotypic distribution of polymorphic variants of the *VDR* gene, the content of fecal biomarkers (zonulin, I-FABP and b-defensin 2).

**Materials and methods.** The study included 30 toddlers: 15 children with allergic enteropathy (main group) and 15 healthy children (control group). In the blood serum, 25(OH)D was determined by enzyme immunoassay, and the real-time polymerase chain reaction method was used to identify *VDR* gene polymorphisms. The content of fecal biomarkers (zonulin, b-defensin 2, I-FABP) was estimated in coprofiltrates using the enzyme-linked immunosorbent assay method.

**Results.** There was a statistically significant decrease in the level of 25(OH)D in children of the main group compared with healthy children (21.4 ng/ml and 32.4 ng/ml, respectively,  $p = 0.006$ ). In the coprofiltrates of children in the main group, an increase in the concentration of zonulin, b-defensin 2 and I-FABP was noted compared to the control (1.6 ng/ml and 0.6 ng/ml ( $p < 0.001$ ), 0.3 ng/ml and 0.1 ng/ml ( $p = 0.003$ ), 0.42 ng/ml, and 0.19 ng/ml ( $p < 0.001$ ), respectively). In children with allergic enteropathy, a high frequency of occurrence of the homozygous genotype *T/T* polymorphism *TaqI* (*rs731236*) of the *VDR* gene has been recorded. The content of 25(OH)D is inversely correlated with b-defensin 2 and I-FABP ( $rs = -0.673$ ,  $p < 0.001$  and  $rs = -0.399$ ,  $p = 0.029$ , respectively).

**Conclusions.** In patients with allergic enteropathy, insufficient levels of 25(OH)D, increased concentrations of the studied markers in feces, and an increased prevalence of the homozygous *T/T* genotype of the *TaqI* polymorphic variant (*rs731236*) of the *VDR* gene were detected.

**Keywords:** children, allergic enteropathy, polymorphism, gene, vitamin D, zonulin, intestinal fraction of fatty acid binding protein,  $\beta$ 2-defensins

**For citation:** Kovalenko DV, Shumatova TA. Vitamin D status, VDR genetic polymorphisms and fecal markers of intestinal mucosal permeability in children with food allergy. *Meditinskii Sovet*. 2025;19(11):151–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-189>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) – это иммуноопосредованные сложные расстройства, которые являются источником растущей обеспокоенности по поводу здоровья во всем мире [1]. В настоящее время ПА является серьезной проблемой здравоохранения, ее распространенность значительно возросла за последние 20 лет во всем мире. Общая распространенность ПА оценивается в 5% у взрослых и 8% у детей [2, 3]. ПА характеризуется множеством клинических проявлений, одним из которых является развитие аллергической энтеропатии [4].

Наравне с высокой распространенностью ПА, повсеместно увеличивается доля детей с дефицитом и недостаточностью витамина D. По данным различных исследований, 30–60% детского населения в России имеют дефицит витамина D, особенно в северных районах с недостаточной инсоляцией. В опубликованном в 2018 г. исследовании «РОДНИЧОК» были продемонстрированы высокие уровни дефицита и недостаточности витамина D: 35,5% детей в возрасте до 3 лет страдали дефицитом 25(OH)D, 23,4% – недостаточностью.

Витамин D оказывает влияние не только на обмен кальция и фосфора, но также имеет и другие эффекты, такие как регуляция пролиферации клеток, иммунной и мышечной функции, дифференцировки кожи и воспроизводства, влияние на метаболические процессы [5]. Витамин D оказывает влияние на состояние барьера кишечника [6]. Исследования показывают, что витамин D обеспечивает целостность слизистого барьера, поддерживая проницаемость слизистой оболочки кишечника и ограничивая контакт пищевых аллергенов и иммунных клеток [7]. Барьерная функция кишечной слизистой оболочки имеет важное значение для профилактики пищевой аллергии. Недостаток витамина D приводит к более серьезному повреждению кишечника. Поврежденная слизистая оболочка тонкой кишки позволит низким дозам антигенов проникать в системный кровоток с дальнейшей стимуляцией иммунной системы с развитием аллергического иммунного ответа Th2-типа, и, таким образом, приводит к нарушению

врожденных механизмов эпителиальной защиты [8]. Это, в свою очередь, вызовет нарушение кишечной барьерной функции или опосредованное дефицитом витамина D изменение в составе желудочно-кишечной микробиоты.

Учитывая важную роль в патогенезе пищевой аллергии состояния кишечного барьера, интересным является поиск новых малоинвазивных маркеров оценки состоятельности кишечного барьера. В последние несколько лет предлагается использовать в качестве таких маркеров кишечную фракцию белков, связывающих жирные кислоты (I-FABP),  $\beta$ 2-дефензины и зонулин [9, 10].

Связывающие жирные кислоты белки участвуют в процессах связывания длинноцепочечных жирных кислот, как насыщенных, так и ненасыщенных. Для представителей семейства этих белков характерна специфичность по отношению к той ткани, где они синтезируются, растворимость в цитоплазме, низкая молекулярная масса [11]. В клетках слизистой оболочки тонкого кишечника вырабатывается кишечная фракция белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP) [12]. Учитывая характеристики белков семейства FABPs, I-FABP является высокочувствительным и специфичным маркером оценки повышенной проницаемости кишечника вследствие поражения энтероцитов [13].

Зонулин принадлежит к семейству гаптоглобиновых белков острой фазы воспаления и является предшественником гаптоглобина-2 [14]. Зонулин регулирует функцию плотных контактов между эпителиоцитами слизистой кишечника [15]. Связывание зонулина с рецептором на поверхности кишечного эпителия приводит к дилатации межклеточных контактов и повышению кишечной проницаемости, в результате чего происходит массивный транспорт различных веществ и стимуляция иммунного ответа [16].

$\beta$ 2-дефензин является неспецифическим гуморальным фактором врожденной иммунной системы, представляет собой низкомолекулярный, богатый цистеином катионный пептид, обеспечивающий защиту против патогенов бактериального, вирусного, грибкового, а также паразитарного происхождения [17].  $\beta$ 2-дефензины вырабатываются эпителиальными клетками слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта как ответная реакция

на повреждающий фактор, вследствие чего считается, что данный протеин можно использовать как молекулярный маркер воспаления слизистой оболочки [18].

Для выполнения своих функций витамин D связывается со своим рецептором (VDR), который по строению схож с рецепторами тиреоидных и стероидных гормонов. Витамин D в соединении с VDR и элементами ответа на витамин D в промоторной области генов-мишеней работает как транскрипционный фактор [19]. Продукция рецептора витамина D регулируется его геном *VDR*. Строение и локализация гена *VDR* были открыты в 1988 г. [20]. Для гена рецептора витамина D описано большое количество однонуклеотидных полиморфизмов, наиболее известными из которых являются *FokI*, *TaqI*, *Apal* и *BsmI* [21]. Полиморфизм *FokI* (*rs10735810*) находится во втором экзоне гена, а полиморфизмы *BsmI* (*rs1544410*), *Apal* (*rs7975232*) и *TaqI* (*rs731236*) расположились между 8-м и 9-м экзонами [22].

Согласно литературным данным, полиморфизмы в гене *VDR* влияют на экспрессию и функцию VDR и эффекты, опосредованные витамином D [23].

Достаточный уровень витамина D может оказывать превентивное воздействие в отношении развития аллергических заболеваний, в т. ч. и пищевой аллергии [24].

**Цель** настоящего исследования – изучить содержание витамина D в сыворотке крови, фекального зонулина,  $\beta$ -дефензина-2 и I-FABP, проанализировать генотипическое распределение полиморфных вариантов гена *VDR* у детей с аллергической энтеропатией.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках проведенного исследования было выполнено комплексное клиничко-лабораторное обследование 30 детей в возрасте от 4 мес. до 3 лет (средний возраст – 14 мес.). Из 30 детей были сформированы две группы: основная группа, состоящая из 15 детей раннего возраста с наличием на момент осмотра и/или в анамнезе клинических проявлений аллергической энтеропатии (разжиженный стул, неустойчивый характер стула, кишечные колики, срыгивания), и контрольная группа из 15 детей I группы здоровья с неотягощенным аллергологическим анамнезом. Все группы были сопоставимы по полу и возрасту. Диагноз «аллергическая энтеропатия» был установлен в соответствии с проектом клинических рекомендаций Союза педиатров России «Пищевая аллергия».

Критериями включения в исследование были:

- дети раннего возраста с наличием на момент осмотра или в анамнезе клинических проявлений мальабсорбции, вызванной аллергической энтеропатией;
- наличие письменного информированного согласия родителей или иных законных представителей детей на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- наличие симптомов кишечных инфекций различной этиологии;
- отказ родителей или законных представителей пациента от участия в исследовании;
- возраст ребенка старше 3 лет.

Иммуноферментный анализ с использованием реактивов фирмы Euroimmun применяли для изучения уровня 25(OH)D (кальцидиола) в сыворотке крови, зонулина,  $\beta$ -дефензина-2 и I-FABP в кале. Для выявления полиморфных вариантов гена *VDR* была применена полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени после выделения ДНК из цельной периферической крови пациентов с помощью набора реагентов «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА» фирмы «ДНК-Технология».

Компьютерная программа IBM SPSS Statistics (версия 26) использовалась для статистической обработки полученных данных. Методы непараметрического анализа были использованы для обработки материала. Из показателей описательной статистики были рассчитаны медиана (Me), интерквартильный размах (Q1–Q3). Из непараметрических методов для осуществления сравнительного анализа применялся критерий Манна – Уитни (U). Критерий  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера с поправкой Бенджамини – Хохберга использовался с целью анализа номинальных переменных. Корреляционный анализ для оценки тесноты связи между количественными показателями проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции rs Спирмена. Статистические величины, полученные во всех расчетах, оценивались с помощью соответствующих критериев с пороговым уровнем достоверности не ниже 95% ( $p = 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистически значимые различия в уровнях кальцидиола среди изучаемых групп были получены при помощи критерия Манна – Уитни ( $p = 0,006$ ) (табл. 1). Концентрация кальцидиола у детей основной группы была в 1,5 раза меньше, чем у здоровых детей (медиана содержания составила 21,4 нг/мл и 32,4 нг/мл соответственно).

Проанализировано генотипическое распределение полиморфных вариантов гена *VDR* у обследуемых детей.

Значимые отличия в распространенности генотипов обнаружены при изучении генотипического распределения полиморфизма *BsmI* с использованием точного критерия Фишера у обследованных детей ( $p = 0,04$ ). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ( $V = 0,335$ ) (табл. 2).

Статистически значимых различий в распределении генотипов полиморфизма *FokI* получено не было (использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона,  $p = 0,35$ ) (табл. 3).

Установлены статистически значимые различия распределения генотипов полиморфизма *Apal* гена *VDR* (с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона) ( $p = 0,046$ ). Наличие генотипа *A/C* оказывает превентивный эффект в отношении развития аллергической энтеропатии ( $p = 0,028$ ). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ( $V = 0,334$ ) (табл. 4).

Статистически значимые отличия с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона были получены при анализе распределения генотипов полиморфизма *TaqI* гена *VDR* ( $p = 0,049$ ). Наличие генотипа *T/T* ассоциировано с развитием аллергической энтеропатии ( $p = 0,024$ ). Между сопоставляемыми показателями отмечалась средняя сила связи ( $V = 0,333$ ) (табл. 5).

- **Таблица 1.** Содержание 25(OH)D, нг/мл
- **Table 1.** Levels of 25(OH)D, ng/ml

Группы	Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови, нг/мл		p
	Me	Q1-Q3	
Основная группа	21,4	16,4–24,7	0,006*
Контрольная группа	32,4	23,8–39,2	

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

- **Таблица 2.** Распределение генотипов полиморфизма *BsmI* (*rs1544410*) гена *VDR*

- **Table 2.** Distribution of genotypes of *BsmI* (*rs1544410*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>BsmI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	G/G	G/A	A/A	
Основная группа	6 (40)	6 (40)	3 (20)	0,04*
Контрольная группа	7 (46,7)	8 (53,3)	0	

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

- **Таблица 3.** Распределение генотипов полиморфизма *FokI* (*rs10735810*) гена *VDR*

- **Table 3.** Distribution of genotypes of *FokI* (*rs10735810*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>FokI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	A/A	A/G	G/G	
Основная группа	4 (26,7)	9 (60)	2 (13,3)	0,35
Контрольная группа	6 (40)	6 (40)	3 (20)	

- **Таблица 4.** Распределение генотипов полиморфизма *Apal* (*rs7975232*) гена *VDR*

- **Table 4.** Distribution of genotypes of *Apal* (*rs7975232*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>Apal</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	A/A	A/C	C/C	
Основная группа	8 (53,3)	1 (6,7)	6 (40)	p = 0,046* p <sub>A/A-A/C</sub> = 0,028* p <sub>A/C-C/C</sub> = 0,028*
Контрольная группа	6 (40)	5 (33,3)	4 (26,7)	

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

- **Таблица 5.** Распределение генотипов полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*

- **Table 5.** Distribution of genotypes of *TaqI* (*rs731236*) polymorphism in the *VDR* gene

Группы	Распределение генотипов полиморфизма <i>TaqI</i> гена <i>VDR</i> , (n/%)			p
	T/T	T/C	C/C	
Основная группа	10 (66,7)	3 (20)	2 (13,3)	P = 0,049* p <sub>T/T-C/C</sub> = 0,024* p <sub>T/T-T/C</sub> = 0,018*
Контрольная группа	5 (33,3)	6 (40)	4 (26,7)	

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Проведен анализ содержания биомаркеров проницаемости кишечного барьера в копрофильтратах (табл. 6). Отмечались достоверные отличия в концентрации изучаемых биомаркеров в группе с аллергической энтеропатией по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Медиана содержания зонулина в копрофильtrate детей основной группы составила 1,6 нг/мл, что превышало показатель детей контрольной группы в 2,7 раза ( $p < 0,001$ ). Медиана содержания  $\beta$ 2-дефензина у детей с пищевой аллергией была 0,3 нг/мл, что в 3 раза превосходило аналогичный показатель у здоровых детей ( $p = 0,003$ ). У детей основной группы медиана содержания I-FABP была в 2,2 раза выше, чем у детей контрольной группы ( $p < 0,001$ ).

Для уточнения связи между содержанием 25(OH)D и уровнем фекальных биомаркеров нами был проведен корреляционный анализ. Содержание 25(OH)D имело достоверные обратные корреляционные связи с  $\beta$ 2-дефензином ( $r_s = -0,673$ ,  $p < 0,001$ ) и I-FABP ( $r_s = -0,399$ ,  $p = 0,029$ ). Корреляционная связь между содержанием кальцидиола с  $\beta$ 2-дефензином характеризовалась заметной теснотой связи по шкале Чеддока, а связь кальцидиола с I-FABP имела умеренную тесноту связи по шкале Чеддока.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Так как витамин D вносит значительный вклад в обеспечение целостности слизистого барьера кишечника, можно предположить, что его недостаток может способствовать развитию пищевой аллергии и утяжелять уже имеющееся заболевание. Эпидемиологические исследования рассматривают дефицит витамина D как потенциальный фактор риска, способствующий заболеваемости пищевой аллергией: дети, рожденные осенью и зимой, имеют низкий уровень витамина D в связи с меньшим воздействием ультрафиолетового излучения типа B, что приводит к повышенному риску развития пищевой аллергии [25]. В нашем исследовании дети с аллергической энтеропатией также имели недостаточный уровень кальцидиола, что соотносится с данными других исследователей.

На эффекты, опосредованные витамином D, могут влиять однонуклеотидные полиморфизмы в гене *VDR* за счет влияния на экспрессию и функцию *VDR* [26]. Наиболее известны в настоящее время 4 полиморфизма: *BsmI* (*rs1544410*), *Apal* (*rs7975232*), *TaqI* (*rs731236*) и *FokI* (*rs10735810*). Для каждого из полиморфизмов характерна своя локализация. Полиморфизм *FokI* (*rs10735810*)

- **Таблица 6.** Содержание биомаркеров в копрофильtrate
- **Table 6.** Levels of biomarkers in the coprofiltrate

Содержание фекальных маркеров	Основная группа (n = 15)		Контрольная группа (n = 15)		p
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3	
Зонулин, нг/мл	1,6	1,25–2,0	0,6	0,15–0,75	<0,001*
$\beta$ 2-дефензин, нг/мл	0,3	0,2–0,75	0,1	0–0,2	0,003*
I-FABP, нг/мл	0,42	0,34–0,53	0,19	0,16–0,22	<0,001*

\*Различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

локализуется во втором экзоне, входящем в 5'-кодирующую область гена, и его продукт приводит к образованию двух видов белка, один из которых состоит из 427 аминокислот, а второй – из 424 аминокислотных остатков [27]. Полиморфизмы *BsmI*, *Apal* и *TaqI* находятся рядом с 3'-концом гена *VDR*: *BsmI* (*rs1544410*) и *Apal* (*rs7975232*) – в интронах в середине между 8-м и 9-м экзонами, а полиморфизм *TaqI* (*rs731236*) локализован в 9-м экзоне. Эти полиморфизмы могут оказывать воздействие на продолжительность жизни мРНК и трансляцию мРНК *VDR* [27].

Полиморфизмы гена *VDR* связаны с развитием различных заболеваний [28]. Метаанализ, опубликованный в 2020 г. группой ученых из Китая, доказал, что полиморфизмы *Apal* (*rs7975232*), *BsmI* (*rs1544410*) и *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR* могут обуславливать восприимчивость к аллергическим заболеваниям в определенных группах населения: значимые ассоциации с развитием аллергических заболеваний зафиксированы для полиморфизма *Apal* (*rs7975232*) у европеоидов, для полиморфизма *BsmI* (*rs1544410*) – у азиатов и европеоидов и для полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) – у азиатов [29]. В нашем исследовании полиморфизм *TaqI* (*rs731236*) был с большей долей вероятности связан с развитием пищевой аллергии, однако мы не можем утверждать, имеет ли отношение к этому этническое происхождение наблюдаемых детей. Настоящий вопрос требует дальнейшего изучения.

Целостность кишечного барьера имеет основополагающее значение для здоровья и гомеостаза кишечника; это состояние поддерживается слоем слизи эпителиальных клеток, удерживаемых вместе сложной системой межклеточных соединений, включая слабые соединения (т. е. адгезионные и щелевые соединения, десмосомы) и «плотные контакты» [30, 31].

Для доклинической диагностики заболеваний, связанных с повреждением кишечного барьера, может использоваться зонулин. Согласно исследованию, опубликованному в 2024 г. группой ученых во главе с Т.М. DaFonte, за несколько месяцев до установления диагноза «целиакия» уровень зонулина повышается в несколько раз. В связи с этим можно рассматривать этот белок как скрининговый

показатель нарушения целостности кишечника у детей из группы риска по развитию целиакии [32].

Синтез  $\beta 2$ -дефензина осуществляется клетками, которые принимают участие в процессах воспаления: энтероциты слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, дендритные клетки и макрофаги [33]. При развитии воспаления происходит повышенная продукция  $\beta 2$ -дефензина как защитного фактора, направленного на минимизацию воспалительных процессов. Повышенные уровни  $\beta 2$ -дефензина в сыворотке крови, полученной от пациентов, страдающих болезнью Крона, могут быть вызваны перепроизводством воспалительных медиаторов (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  и IL-22) [34].

I-FABP является высокочувствительным маркером нарушения целостности кишечного барьера: когда целостность кишечного эпителия нарушается, I-FABP из цитоплазмы клеток высвобождается в кровотоки [35]. Высокая диагностическая значимость отмечена для I-FABP у пациентов с некротизирующим энтероколитом [36] и целиакией [37]. В нашем исследовании зарегистрировано повышение концентрации зонулина,  $\beta 2$ -дефензина и I-FABP у пациентов с аллергической энтеропатией, что подтверждает факт нарушения целостности кишечного барьера.

## ВЫВОДЫ

В рамках настоящего исследования среди пациентов с аллергической энтеропатией обнаружены недостаточный уровень 25(OH)D, повышение содержания фекальных биомаркеров кишечной проницаемости и повышенная встречаемость гомозиготного генотипа *T/T* полиморфизма *TaqI* (*rs731236*) гена *VDR*.

Знание генотипического распределения полиморфизмов гена *VDR* у пациентов из группы риска по развитию аллергического поражения кишечника поможет спланировать превентивные меры, направленные на нормализацию уровня витамина D, что, в свою очередь, будет обеспечивать нормальное состояние кишечного барьера. 

Поступила / Received 04.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2025

Принята в печать / Accepted 22.04.2025

## Список литературы / References

- Warren CM, Sehgal S, Sicherer SH, Gupta RS. Epidemiology and the Growing Epidemic of Food Allergy in Children and Adults Across the Globe. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2024;24(3):95–106. <https://doi.org/10.1007/s11882-023-01120-y>.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):41–58. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.11.003>.
- Lyons SA, Clausen M, Knulst AC, Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Barreales L et al. Prevalence of Food Sensitization and Food Allergy in Children Across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(8):2736–2746. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.04.020>.
- Calvani M, Anania C, Caffarelli C, Martelli A, Miraglia Del Giudice M, Cravidi C et al. Food allergy: an updated review on pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Acta Biomed.* 2020;91(11-5):e2020012. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i11-5.10316>.
- Bouillon R, Marocchi C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B et al. Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109–1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>.
- Fakhoury HMA, Kvietyas PR, AlKattan W, Anouti FA, Elahi MA, Karras SN, Grant WB. Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;200:105663. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105663>.
- Wu J, Zhong Y, Shen X, Yang K, Cai W. Maternal and early-life vitamin D deficiency enhances allergic reaction in an ovalbumin-sensitized BALB/c mouse model. *Food Nutr Res.* 2018;62:1401. <https://doi.org/10.29219/fnr.v62.1401>.
- Wollenberg A, Seba A, Antal AS. Immunological and molecular targets of atopic dermatitis treatment. *Br J Dermatol.* 2014;170(1):7–11. <https://doi.org/10.1111/bjd.12975>.
- Seethaler B, Basrai M, Neyrinck AM, Nazare JA, Walter J, Delzenne NM, Bischoff SC. Biomarkers for assessment of intestinal permeability in clinical practice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(1):G11–G17. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00113.2021>.
- Schoultz I, Keita AV. The Intestinal Barrier and Current Techniques for the Assessment of Gut Permeability. *Cells.* 2020;9(8):1909. <https://doi.org/10.3390/cells9081909>.
- Schroeder F, Jolly CA, Cho TH, Frolov A. Fatty acid binding protein isoforms: structure and function. *Chem Phys Lipids.* 1998;92(1):1–25. [https://doi.org/10.1016/s0009-3084\(98\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0009-3084(98)00003-6).
- Rehman N, Pandey A. Insight of Intestinal Fatty Acid Binding Protein as a Potential Biomarker in the Biology of Epithelial Damage of Gastrointestinal Membrane. *Curr Protein Pept Sci.* 2025;26(5):321–333. <https://doi.org/10.2174/0113892037311290240930054913>.
- Звягин АА, Бавыкина ИА, Настаушева ТЛ, Бавыкин ДВ. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер прони-

- цаемости тонкой кишки. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(6):29–33. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>.
- Zvyagin AA, Bavykina IA, Nastaushcheva TL, Bavykin DV. Intestinal Fatty Acid Binding Protein as the Promising Marker of Small Intestine Permeability. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(6):29–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-6-29-33>.
14. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptaglobin-2. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(39):16799–804. <https://doi.org/10.1073/pnas.0906773106>.
  15. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4):e1251384. <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>.
  16. Tajik N, Frech M, Schulz O, Schälter F, Lucas S, Azizov V et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun*. 2020;11(1):1995. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15831-7>.
  17. Cieślak M, Bagińska N, Górski A, Jończyk-Matysiak E. Human  $\beta$ -Defensin 2 and Its Postulated Role in Modulation of the Immune Response. *Cells*. 2021;10(11):2991. <https://doi.org/10.3390/cells10112991>.
  18. Štrajtenberger M, Stipičić-Marković A, Barac E, Artuković M, Lugović-Mihčić L. Human  $\beta$ -defensin 2: a connection between infections and allergic skin diseases. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2024;33(3):135–139. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39324351>.
  19. Hossein-Nezhad A, Eshaghi SM, Maghbooli Z, Mirzaei K, Shirzad M, Curletto B, Chen TC. The role of vitamin D deficiency and vitamin D receptor genotypes on the degree of collateralization in patients with suspected coronary artery disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014:304250. <https://doi.org/10.1155/2014/304250>.
  20. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;85(10):3294–3298. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3294>.
  21. Жумина АГ, Ходков АВ, Сакенова ЗТ, Погосян ГП. Экспрессия гена VDR и развитие лейкозов. *Научное обозрение. Биологические науки*. 2016;4(4): 21–25. Режим доступа: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1008>. Zhumina AG, Khodkov AV, Sakenova ZT, Pogosyan GP. VDR gene expression and leukemia development. *Scientific Review. Biological Science*. 2016;4(4):21–25. (In Russ.) Available at: <https://science-biology.ru/ru/article/view?id=1008>.
  22. Козлов АИ, Вершубская ГГ, Негашева МА. Полиморфизм гена рецептора витамина D (VDR) в выборке населения европейской России и Приуралья. *Пермский медицинский журнал*. 2016;33(5):60–66. Режим доступа: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/5711/4486>. Kozlov AI, Vershubskaya GG, Negasheva MA. Polymorphism of vitamin D receptor (VDR) gene in sampling of European Russia and Priuraliye population. *Perm Medical Journal*. 2016;33(5):60–66. (In Russ.) Available at: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/5711/4486>.
  23. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clin Chim Acta*. 2006;371(1-2):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.016>.
  24. Allen KJ, Koplin JJ, Ponsonby AL, Gurrin LC, Wake M, Vuillermin P et al. Vitamin D insufficiency is associated with challenge-proven food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(4):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.017>.
  25. Matsui T, Tanaka K, Nakagawa T, Sasaki K, Nakata J, Sugiura S et al. Sun exposure inversely related to food sensitization during infancy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26(7):628–633. <https://doi.org/10.1111/pai.12445>.
  26. Guerin F, Bolognesi E, Chiappedi M, Mensi MM, Fumagalli O, Rogantini C et al. Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*. 2020;13(5):680–690. <https://doi.org/10.1002/aur.2279>.
  27. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, Zitzer H, Oza AK, Dang HT et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol*. 2001;177(1-2):145–159. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00406-3](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00406-3).
  28. Шуматова ТА, Коваленко ДВ, Приходченко НГ. Витамин D и заболевания кишечника. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2023;8(8):24–28. <https://doi.org/10.17513/mjphi.13566>. Shumatova TA, Kovalenko DV, Prikhodchenko NG. Vitamin D and intestinal diseases. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2023;8(8):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/mjphi.13566>.
  29. Tsukita S, Tanaka H, Tamura A. The Claudins: From Tight Junctions to Biological Systems. *Trends Biochem Sci*. 2019;44(2):141–152. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2018.09.008>.
  30. Capaldo CT, Powell DN, Kalman D. Layered defense: how mucus and tight junctions seal the intestinal barrier. *J Mol Med*. 2017;95(9):927–934. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1557-x>.
  31. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*. 2020;49(1-2):166–177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>.
  32. DaFonte TM, Valitutti F, Kenyon V, Locascio JJ, Montuori M, Francavilla R et al. Zonulin as a Biomarker for the Development of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2024;153(1):e2023063050. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-063050>.
  33. Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A et al. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(4):408–419. <https://doi.org/10.1080/0036520500235334>.
  34. Meisch JP, Nishimura M, Vogel RM, Sung HC, Bednarchik BA, Ghosh SK et al. Human  $\beta$ -defensin 3 peptide is increased and redistributed in Crohn's ileitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):942–953. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e318280b11a>.
  35. Huang X, Zhou Y, Sun Y, Wang Q. Intestinal fatty acid binding protein: A rising therapeutic target in lipid metabolism. *Prog Lipid Res*. 2022;87:101178. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101178>.
  36. Terrin G, Stronati L, Cucchiara S, De Curtis M. Serum Markers of Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(6):e120–e132. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001588>.
  37. Быкова СВ, Сабельникова ЕА, Новиков АА, Бауло ЕВ, Хомерики СГ, Парфенов АИ. Зонулин и I-FABP – маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив*. 2022;94(4):511–516. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201480>. Bykova SV, Sabelnikova EA, Novikov AA, Baulo EV, Khomeriki SG, Parfenov AI. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(4):511–516. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.04.201480>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Коваленко, Т.А. Шуматова  
 Концепция и дизайн исследования – Д.В. Коваленко, Т.А. Шуматова  
 Написание текста – Д.В. Коваленко  
 Сбор и обработка материала – Д.В. Коваленко  
 Обзор литературы – Д.В. Коваленко  
 Статистическая обработка – Д.В. Коваленко  
 Редактирование – Т.А. Шуматова  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.А. Шуматова

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Darya V. Kovalenko, Tatyana A. Shumatova  
 Study concept and design – Darya V. Kovalenko, Tatyana A. Shumatova  
 Text development – Darya V. Kovalenko  
 Collection and processing of material – Darya V. Kovalenko  
 Literature review – Darya V. Kovalenko  
 Statistical processing – Darya V. Kovalenko  
 Editing – Tatyana A. Shumatova  
 Approval of the final version of the article – Tatyana A. Shumatova

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

#### Информация об авторах:

**Коваленко Дарья Вадимовна**, ассистент Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; [sunny.dashu@mail.ru](mailto:sunny.dashu@mail.ru)

**Шуматова Татьяна Александровна**, д.м.н., профессор, директор Института педиатрии, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; [shumatov@mail.ru](mailto:shumatov@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Darya V. Kovalenko**, Assistant of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; [sunny.dashu@mail.ru](mailto:sunny.dashu@mail.ru)

**Tatyana A. Shumatova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Pediatrics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, 690002, Russia; [shumatov@mail.ru](mailto:shumatov@mail.ru)

# Роль гастростомии в терапии мукомикоза на фоне инсулинзависимого сахарного диабета

**И.С. Новикова**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2973-8231>, nova.1978@mail.ru

**А.Н. Завьялова**, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

**Е.Ю. Копытко**, <https://orcid.org/0009-0002-3468-9232>, liza.fisenko@mail.ru

**М.Н. Яковлева**, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

**Т.В. Яковлева**, <https://orcid.org/0000-0002-7698-3010>, infection-2@mail.ru

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

## Резюме

В работе проводится разбор нутритивной поддержки ребенка с диссеминированной формой мукомикоза на фоне впервые выявленного сахарного диабета. Мукомикоз является агрессивной грибковой инфекцией, особо опасной для иммунокомпromетированных лиц, к которым относятся больные с первичными и вторичными иммунодефицитами. Сахарный диабет выступает как основное заболевание, приводящее к вторичному иммунодефициту, особенно при наличии кетоацидоза. Болевой синдром, косметический дефект твердого и мягкого нёба, отсутствие возможности есть обычным путем на фоне основного заболевания способствовали развитию прогрессирующей кахексии. Гастростомия и специализированное энтеральное питание дали шанс на выздоровление. Введение всех лекарственных препаратов производилось через гастростому, не причиняя боли. Динамику нутритивного статуса контролировали по данным биоимпедансометрии. На фоне нутритивной поддержки смесями на основе глубоко гидролизованного белка со среднецепочечными триглицеридами в начале кормления в гастростому удалось восстановить слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. В последующем пациент получал специализированные смеси, рекомендованные при нарушениях углеводного обмена. Благодаря сбалансированному составу и всем необходимым нутриентам в энтеральном питании удалось достигнуть стабильного уровня глюкозы крови, скорректировать гипопроотеинемию, гипоальбуминемию и гипокалиемию, возникшие на фоне терапии противогрибковым средством. За 3 мес. наблюдения удалось достичь стабильно положительной динамики в компонентном составе тела, контроля за основным заболеванием и готовить пациента к восстановлению косметических дефектов. Восстановление глотания и удаление гастростомы возможно.

**Ключевые слова:** генерализованный мукомикоз, сахарный диабет, нутритивная поддержка, гастростомия, дети

**Для цитирования:** Новикова ИС, Завьялова АН, Копытко ЕЮ, Яковлева МН, Яковлева ТВ. Роль гастростомии в терапии мукомикоза на фоне инсулинзависимого сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2025;19(11):157–161. <https://doi.org/10.21518/ms2025-248>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# The role of gastrostomy in the therapy of mucormycosis on the background of insulin-dependent diabetes mellitus

**Irina S. Novikova**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2973-8231>, nova.1978@mail.ru

**Anna N. Zavyalova**, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

**Elizaveta Yu. Kopytko**, <https://orcid.org/0009-0002-3468-9232>, liza.fisenko@mail.ru

**Milena N. Yakovleva**, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

**Tamara V. Yakovleva**, <https://orcid.org/0000-0002-7698-3010>, infection-2@mail.ru

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

## Abstract

The paper analyzes nutritional support for a child with disseminated mucormycosis against the background of newly diagnosed diabetes mellitus. Mucormycosis is an aggressive fungal infection, especially dangerous for immunocompromised individuals, which include patients with primary and secondary immunodeficiencies. Diabetes mellitus acts as the main disease leading to secondary immunodeficiency, especially in the presence of ketoacidosis. Pain syndrome, cosmetic defect of the hard and soft palate, lack of ability to eat in the usual way against the background of the underlying disease contributed to the development of progressive cachexia. Gastrostomy and specialized enteral nutrition gave a chance for recovery. All medications were administered through a gastrostomy tube without causing pain. The dynamics of nutritional status were monitored using bioimpedancemetry data. With nutritional support from mixtures based on deeply hydrolyzed protein with medium-chain triglycerides at the beginning of feeding through a gastrostomy, it was possible to restore the mucous membrane of the gastrointestinal tract. Subsequently, the patient received specialized mixtures recommended for carbohydrate metabolism disorders. A balanced composition of enteral nutrition

made it possible to achieve a stable blood glucose level, correct hypoproteinemia, hypoalbuminemia and hypokalemia that arose during therapy with an antifungal agent. Restoration of swallowing and removal of gastrostomy is possible with stable positive dynamics of nutritional status, control over the underlying disease and restoration of cosmetic defects.

**Keywords:** generalized mucormycosis, diabetes mellitus, nutritional support, gastrostomy, children

**For citation:** Novikova IS, Zavyalova AN, Kopytko EYu, Yakovleva MN, Yakovleva TV. The role of gastrostomy in the therapy of mucormycosis on the background of insulin-dependent diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):157–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-248>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Известный постулат для старта нутритивной поддержки посредством питательных трубок гласит «пациент не может, не должен или не хочет» питаться традиционным способом [1]. Причем у детей и подростков временной интервал голодания или неадекватного нутритивного обеспечения для начала энтерального питания короче, чем у взрослых пациентов. Рост и развитие во все возрастные периоды требует большего энергетического и нутриентного обеспечения [2]. Наиболее подвержены развитию тяжелой нутритивной недостаточности дети раннего возраста и подростки. Катаболизм, развивающийся при тяжелом заболевании, которое влияет на обмен основных нутриентов, часто носит фатальный характер [3, 4]. Именно в этот период решение о гастрономии пациента и старте энтерального питания является важным терапевтическим лечением [5].

Сочетание прогрессирующего нутритивного дефицита при впервые выявленном инсулинзависимом сахарном диабете [6, 7] и тяжелого инфекционного процесса мукормикоза, вызванного сапрофитными грибами *Mucoraceae* (классы *Phygomycetes* или *Zygomycetes*), у подростка может быть прогностически неблагоприятным. Эта инфекция поражает иммуносупрессированный организм и может протекать в разных клинических вариантах. При сахарном диабете чаще всего (в 80% случаев) встречается риноцеребральный мукормикоз [8, 9]. Симптомы риноцеребральной формы возникают в результате инвазивных некротических поражений носа и нёба, вызывающих боль, лихорадку, орбитальный целлюлит, проптоз и гнойные выделения из носа [8, 10, 11]. Клинические признаки неспецифичны, демонстрируют тяжелый инфекционный процесс, устойчивый к применению антибактериальных и противогрибковых препаратов, а смертность при мукормикозах достигает 34% [11].

**Цель** – описать возможности современной нутритивной поддержки и гастрономии пациента с диссеминированной формой мукормикоза с впервые выявленным сахарным диабетом на фоне дефицитного нутритивного статуса.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Юноша 16 лет поступил в инфекционно-диагностическое отделение стационара 3-го уровня переводом из Республиканской детской больницы через 2 мес. от начала заболевания. Из анамнеза известно, что первые жалобы появились после возвращения с рыбалки на боли в горле, зубную боль и насморк. Назначенная стоматологом компьютерная томография патологии со стороны

челюстно-лицевого аппарата не выявила. Отоларинголог лечил «острый синусит» защищенным антибактериальным и комбинированным растительным препаратами. В связи с отсутствием терапевтического эффекта от проводимой терапии пациент госпитализирован в стационар республиканской больницы. На фоне слабости, эпизодов тошноты и головокружения лабораторно зафиксирована гипергликемия до 19 ммоль/л, что позволило установить диагноз впервые выявленного сахарного диабета. Ранее уровень гликемии был в пределах референтных значений, однако, в течение последнего полугодия наблюдалось снижение массы тела более чем на 10 кг, что было расценено родителями как подростковый ростовой «скачок». На эпизоды полидипсии, полиурии и периодическое появление «странного запаха изо рта» внимания не обращали. В стационаре по месту жительства начато комплексное лечение согласно клиническим рекомендациям впервые выявленного сахарного диабета с кетоацидозом [6, 7]. На 3-и сут. нахождения в отделении интенсивной терапии подросток начал предъявлять жалобы на боли в области нёба, отторжение тканей, появление дефекта нёба. Результаты биопсии из очага поражения свидетельствовали о течении деструктивного процесса без признаков опухолевого роста. Специалистами из НИИ микологии имени Кашкина было заподозрено течение мукормикоза околоносовых пазух, рекомендовано дообследование и специфическое лечение противомикотическими препаратами. На этом этапе пациент переведен в федеральный центр 3-го уровня с жалобами на заложенность носа, слизисто-гнойные выделения из левой половины носа, боль при открывании рта, в области левой щеки, отек левой половины лица, периодическую головную боль, прогрессирующее истощение, несмотря на коррекцию явлений сахарного диабета. Лихорадки не отмечалось. При объективном осмотре произведена оценка физического развития, в результате которой выявлена кахексия с SDS -2,71 по ИМТ: масса тела 49 кг, длина тела 178 см. Кожные покровы с явлениями ксеродермии, переносица запавшая, в области левого нижнего века отек, гиперемия, а при пальпации выявляется болезненность. Носовое дыхание затруднено, а при осмотре полости рта видны сухость, корки на слизистых оболочках, замечен костно-слизистый дефект в левой половине твердого нёба, размером 1,5 x 1,5 см, без отделяемого и признаков кровотечения, покрытый слоем фибрина. Патологии других систем органов и тканей при физикальном осмотре выявлено не было. Лабораторные признаки тяжелого нутритивного дефицита на фоне высокоинтенсивного воспаления: лимфопения  $1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ , повышение СОЭ до 54 мм/ч; повышение С-реактивного белка до

18 мг/л; гликозилированный гемоглобин – 11,8%; в моче – альбуминурия 5,94 мг/ммоль. Исключили первичные иммунодефициты, системные заболевания соединительной ткани, в том числе васкулиты и онкологический процесс. В микроскопии биоптатов из носовых ходов обнаружен мицелий мукормицета. На мультиспиральной компьютерной томографии придаточных пазух носа был выявлен обширный участок поражения (рис. 1). Процесс кормления доставлял невыносимую боль, вследствие чего пациент отказывался от еды, кахексия прогрессировала, подбор инсулинотерапии был затруднителен.

На фоне специфического лечения мукормикоза выполнена полисинусотомия слева, некрэктомия полости рта с частичной резекцией твердого нёба. Питание через рот стало невозможным, потребовалась диетологическая помощь. Прогрессирующее снижение массы тела при поступлении ребенка в стационар было расценено как похудание на фоне течения впервые выявленного сахарного диабета. Однако резкий болевой синдром, дисфункция актов жевания и глотания, в связи с нарушением целостности твердого нёба, и негативный настрой на установленный диагноз, низкая комплаентность в лечении, личностные переживания о наличии косметических дефектов в лицевом черепе и интернет-информация о неблагоприятных исходах способствовали отказу от приема еды. К мультидисциплинарной команде присоединились клинический психолог, психотерапевт и невролог. Для коррекции нутритивного статуса были привлечены врачи-диетологи.

Комплексная оценка нутритивного статуса включала изучение компонентного состава тела методом биоимпедансометрии (Диамант Аист, Санкт-Петербург). По результатам обследования на фоне низкого индекса массы тела были выявлены дефициты жировой массы, безжировой массы, активной клеточной массы, общего объема воды и снижение уровня основного обмена (рис. 2).

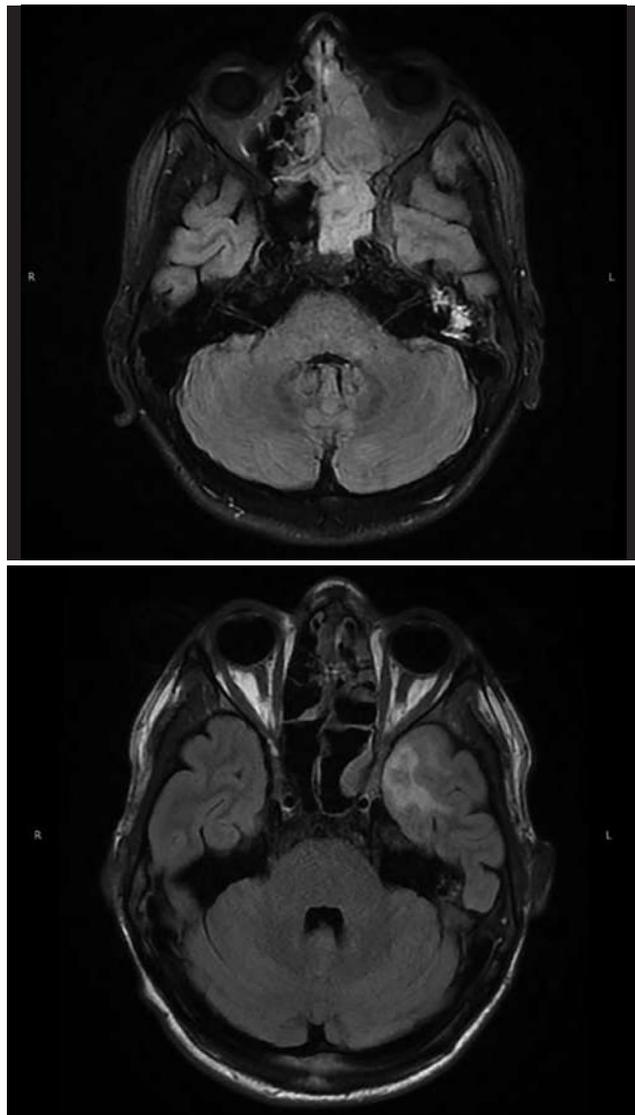
Тяжелое течение инфекционного заболевания, выраженная белково-энергетическая недостаточность и негативный настрой на терапию осложняли лечение дебюта сахарного диабета и подбор инсулинотерапии. Образование дефекта в твердом и мягком нёбе на фоне инвазивного мукормикоза препятствовало пероральному приему пищи. Постановке чрескожной эндоскопической гастростомы (ЧЭГ) позволяло наиболее полно скорректировать нутритивный статус и обеспечить адекватную дотацию лекарственных препаратов, не доставляя при этом физического дискомфорта пациенту. Кормление проводилось лечебными энтеральными смесями микроструйно в соответствии с заболеванием под контролем нутритивного статуса.

В динамике после установки и долгосрочного использования гастростомы была проведена повторная оценка компонентного состава тела, продемонстрировавшая повышение вышеуказанных показателей, что доказывает эффективность ее установки для коррекции нутритивного статуса у данного пациента (рис. 3, 4).

На данный момент ребенок получает полное питание через рот, гастростомой не пользуется. В плане после завершения всех этапов лечения, в том числе и хирургического, снятие гастростомы.

● **Рисунок 1.** Изображения в аксиальной плоскости магнитно-резонансных томограмм головного мозга в начале лечения

● **Figure 1.** Axial images of magnetic resonance imaging of the brain at the beginning of treatment



● **Рисунок 2.** Компонентный состав тела – 1 исследование (3-й день госпитализации). Площадь поверхности тела (ПТ) – 1,43 м<sup>2</sup>

● **Figure 2.** Body component composition – 1 study (3 day of hospitalization). Body surface area (BSA) – 1.43 м<sup>2</sup>



- **Рисунок 3.** Компонентный состав тела на 36-й день от госпитализации и 30-й день постановки гастростомы. Площадь поверхности тела (ПТ) – 1,49 м<sup>2</sup>
- **Figure 3.** Body component composition on the 36<sup>th</sup> day from hospitalization and the 30<sup>th</sup> day from gastrostomy placement. Body surface area (BSA) – 1.49 м<sup>2</sup>



- **Рисунок 4.** Компонентный состав тела на 91-й день от госпитализации и 81-й день постановки гастростомы. Площадь поверхности тела (ПТ) – 1,49 м<sup>2</sup>
- **Figure 4.** Body component composition on the 20<sup>th</sup> day from hospitalization and the 20<sup>th</sup> day from gastrostomy placement. Body surface area (BSA) – 1.49 м<sup>2</sup>



## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и терапии инвазивного мукомикоза, в том числе особенность учета нутритивного статуса пациента и его адекватной коррекции. Гастростомия на ранних сроках лечения и в предоперационном периоде положительно повлияла на течение послеоперационного периода, а именно благодаря энтеральному питанию специализированной смесью [12–16], обогащенной белками и калием, удалось скорректировать белково-энергетическую недостаточность, достигнуть стабильного уровня глюкозы крови, скорректировать гипопротинемию, гипоальбуминемию и гипокалиемию, возникших на фоне терапии противогрибковым средством. Помимо этого, введение всех лекарственных препаратов производилось

через гастростому. Высокая эффективность гастростомии при тяжелом течении инфекционного заболевания доказывает, что данная процедура безопасна и способствует восстановлению жизненно важных функций организма, а также улучшает качество жизни пациентов [16].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, врачам общей практики не стоит бояться постановки гастростомы при лечении детей с различной патологией при необходимости восстановления нутритивного статуса, т. к. эта процедура временная и достаточно эффективная.

Поступила / Received 04.04.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2025  
Принята в печать / Accepted 05.06.2025

## Список литературы / References

1. Завьялова АН, Гостимский АВ, Лисовский ОВ, Гавшук МВ, Карпатский ИВ, Погорельчук ВВ, Миронова АВ. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. *Педиатрия*. 2017;8(6):105–113. <https://doi.org/10.17816/PED86105-113>.
2. Zavyalova AN, Gostimskii AV, Lisovskii OV, Gavshchuk MV, Karpatskii IV, Pogorelchuk VV, Mironova AV. Enteral nutrition in palliative medicine in children. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2017;8(6):105–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED86105-113>.
3. Симаходский АС, Леонова ИА, Пеньков ДГ, Зорина СА, Каган АВ, Кручина ТК и др. *Питание здорового и больного ребенка*. СПб.: Свое издательство; 2021. 216 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wzzgfa>.
4. Афончиков ВС, Беликов ВЛ, Дмитриев АВ, Ерпулева ЮВ, Кучер АГ, Лапчик АБ и др. *Руководство по клиническому питанию*. СПб.: «Арт-Экспресс»; 2023. 556 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ebqwlh>.
5. 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>.
6. Borovik TE, Fomina MV, Yatsyk SP, Zvonkova NG, Bushueva TV, Roslavitseva 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>.
7. Завьялова АН, Новикова ВП, Орел ВИ, Гавшук МВ, Кузнецова ЮВ, Давлетова ЛА, Аль-Харес ММ. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата. *Педиатрия*. 2023;14(2):93–104. <https://doi.org/10.17816/PED14293-104>.
8. Zavyalova AN, Novikova VP, Orel VI, Gavshchuk MV, Kuznetsova YuV, Davletova LA, Al-Khars MM. Organization of the stomy patient nutrition. Choice of food substrate. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2023;14(2):93–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED14293-104>.
9. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Лаптев ДН, Куряева ТЛ, Титович ЕВ, Андрианова ЕА и др. *Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/сахарный-диабет-1-типа-у-детей-кр-рф-2022/17215>.
10. Турун ДП, Цораева ФЗ, Панкратова ПА, Завьялова АН. Особенности компонентного состава тела и его динамики у детей с впервые выявленным сахарным диабетом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024;(2):46–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/weeljq>.
11. Turun DP, Tsoraeva FZ, Pankratova PA, Zavyalova AN. Features of body composition and its dynamics in children with newly diagnosed diabetes mellitus. *Preventive and Clinical Medicine*. 2024;(2):46–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/weeljq>.
12. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54:S23–34. <https://doi.org/10.1093/cid/cir866>.
13. Москвитина ЕН, Федорова ЛН. *Атлас возбудителей грибковых инфекций*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024. 248 с.
14. Попова МО, Рогачева ЮА. Мукомикоз: современные возможности диагностики и лечения, существующие проблемы и новые тенденции в терапии. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021;(3):226–238. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.3.226-238>.
15. Popova MO, Rogacheva YuA. Mucormycosis: modern diagnostic and treatment options, existing problems and new trends in therapy. *Klinicheskaya*

- Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2021;(3):226–238. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.3.226-238>.
11. Малеярская МВ, Лукина ОВ, Зубарева АА, Бубнова ЕВ, Баранова ИБ, Яременко АИ, Попова МО. Лучевая диагностика инвазивного мукомицоза полости носа, околоносовых пазух, костей черепа у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Лучевая диагностика и терапия*. 2022;13(3):28–52. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-28-42>.  
Malyarevskaya MV, Lukina OV, Zubareva AA, Bubnova EV, Baranova IB, Yaremenko AI, Popova MO. Invasive mucormycosis of nasal cavity, paranasal sinuses, bones of the skull in post COVID-19 patients: prospective study. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2022;13(3):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-3-28-42>.
  12. Иванов ДО, Завьялова АН, Новикова ВП, Гавшук МВ, Яковлева МН, Кликунова КА. Влияние пищевого субстрата и способа кормления на компонентный состав тела у пациентов с церебральным параличом. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2022;(3):15–27. [https://doi.org/10.47843/2074-9120\\_2022\\_3\\_15](https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_15).  
Ivanov DO, Zavyalova AN, Novikova VP, Gavshchuk MV, Yakovleva MN, Klikunova KA. Influence of nutritional substrate and feeding method on component composition of the body in patients with cerebral palsy. *Preventive and Clinical Medicine*. 2022;(3):15–27. (In Russ.) [https://doi.org/10.47843/2074-9120\\_2022\\_3\\_15](https://doi.org/10.47843/2074-9120_2022_3_15).
  13. Гавшук МВ, Орел ВИ, Лисовский АВ, Гостимский АВ, Прудникова МД, Завьялова АН, Кравцова КА. Сравнение различных способов гастростомии по объективным критериям. *Университетский терапевтический вестник*. 2023;5(1):110–113. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/5548>.  
Gavshchuk MV, Orel VI, Lisovskii AV, Gostimskii AV, Prudnikova MD, Zavyalova AN, Kravtsova KA. Comparison of different gastrostomy methods according to objective criteria. *University Therapeutic Journal*. 2023;5(1):110–113. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/Un-ther-journal/article/view/5548>.
  14. Кузнецова ЮВ, Новикова ВП, Кузьмина ДА, Завьялова АН, Афанасьева УВ, Гавшук МВ, Лисовский АВ. Изменение микробиома как предиктор коморбидности у гастростомированных пациентов. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(6):63–69. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-63-69>.  
Kuznetsova YuV, Novikova VP, Kuzmina DA, Zavyalova AN, Afanas'yeva UV, Gavshchuk MV, Lisovskii AV. Changes of the microbiome as a predictor of comorbidity in gastrostomy patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(6):63–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-226-6-63-69>.
  15. Боровик ТЭ, Фомина МВ, Яцык СП, Бушуева ТВ, Звонкова НГ, Гусев АА и др. Энтеральная нутритивная поддержка детей с хирургической патологией в периоперационном периоде. *Российский педиатрический журнал*. 2023;26(3):168–177. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-168-177>.  
Borovik TE, Fomina MV, Yatsyk SP, Bushueva TV, Zvonkova NG, Gusev AA et al. Enteral nutritional support for children with surgical pathology over the perioperative period. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(3):168–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2023-26-3-168-177>.
  16. Гавшук МВ, Гостимский АВ, Романчишен АФ, Вабалайте КВ, Лисовский АВ, Лисица ИА. Малоинвазивная гастростомия при злокачественных опухолях головы и шеи. *Голова и шея*. 2024;12(1):9–15. <https://doi.org/10.25792/HN.2024.12.1.9-15>.  
Gavshchuk MV, Gostimskiy AV, Romanchishen AF, Vabalaitė KV, Lisovskiy AV, Lisitsa IA. Minimally invasive gastrostomy for malignant tumors of the head and neck. *Head and Neck Russian Journal*. 2024;12(1):9–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2024.12.1.9-15>.

#### 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:

**Новикова Ирина Сергеевна**, врач-инфекционист, инфекционное отделение №2, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [nova.1978@mail.ru](mailto:nova.1978@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](mailto:anzavjalova@mail.ru)

**Копытко Елизавета Юрьевна**, клинический ординатор кафедры детских болезней имени профессора И.М. Воронцова факультета повышения и дополнительного профессионального образования, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [liza.fisenko@mail.ru](mailto:liza.fisenko@mail.ru)

**Яковлева Милена Николаевна**, врач-диетолог, педиатр Клиники, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [milena-yakovleva@bk.ru](mailto:milena-yakovleva@bk.ru)

**Яковлева Тамара Вячеславовна**, заведующая инфекционным отделением №2, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [infection-2@mail.ru](mailto:infection-2@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Irina S. Novikova**, Infectious Disease Specialist, Infectious Diseases Department No. 2, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [nova.1978@mail.ru](mailto:nova.1978@mail.ru)

**Anna N. Zavyalova**, Dr. Sci. (Med.), Professor Head of the Department of Introduction to Paediatric Diseases with the Course of Baby Care <https://www.st-petersburg-state-pediatric-medical-university.ru>; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [anzavjalova@mail.ru](mailto:anzavjalova@mail.ru)

**Elizaveta Yu. Kopytko**, Clinical Resident of the Department of Children's Diseases named after Professor I.M. Vorontsov of the Faculty of Advanced and Further Professional Education, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [liza.fisenko@mail.ru](mailto:liza.fisenko@mail.ru)

**Milena N. Yakovleva**, Nutritionist, Pediatrician Clinic, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [milena-yakovleva@bk.ru](mailto:milena-yakovleva@bk.ru)

**Tamara V. Yakovleva**, Head of the Infectious Diseases Department No. 2, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [infection-2@mail.ru](mailto:infection-2@mail.ru)

# Диагностика и лечение детей с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями

С.А. Коровин<sup>1,2✉</sup>, korovinsa@mail.ru, К. Имаралиев<sup>2</sup>, С.Б. Оробинский<sup>2</sup>, А.В. Дзядчик<sup>2</sup>, С.Г. Горбунов<sup>1</sup>, Ю.Ю. Соколов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Баженовой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

## Резюме

**Введение.** Клинические проявления острых хирургических заболеваний органов брюшной полости у детей могут быть схожими с острыми кишечными инфекциями (ОКИ). До настоящего времени сохраняется необходимость в оптимизации лечебно-диагностического алгоритма у детей в связи с появлениями новых и расширением спектра редких для отдельных возрастных групп детей нозологий острого живота с атипичными *клиническими* проявлениями заболеваний.

**Цель.** Оптимизировать лечебно-диагностический алгоритм у детей с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми инфекционными заболеваниями.

**Материалы и методы.** В исследование включены 437 детей с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми инфекционными заболеваниями. Всем пациентам на дооперационном этапе выполнены обследования в соответствии с клиническим протоколом по диагностике и лечению острых хирургических заболеваний у детей. Объем оперативного вмешательства устанавливался в ходе лапароскопии (ЛС). Средний возраст пациентов составил  $10,23 \pm 3,3$  года. Догоспитальный период –  $15,9 \pm 8,5$  ч. Дооперационный период –  $14,6 \pm 7,6$  ч. Совпадение диагнозов при поступлении / клинического – 413/331 (80%).

**Результаты и обсуждение.** Выделены три варианта клинико-инструментальных проявлений острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в сочетании с острыми кишечными инфекциями у детей. Доказаны достоверные отличия отдельных показателей клинико-anamnestических, инструментальных и интраоперационных данных в группах больных с острыми хирургическими и инфекционными заболеваниями. Определен лечебно-диагностический алгоритм обследования больных в соответствии с клиническим вариантом течения заболевания.

**Выводы.** Группа больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями является наиболее многочисленной и представлена 39,7% наблюдений. Атипичное развитие клиники острого живота у детей младшей возрастной группы в 30% наблюдений обусловлено преобладанием общевоспалительных проявлений над местными. Интенсификация диагностических мероприятий (расширение показаний к лапароскопии) аргументировано у детей преимущественно младшей возрастной группы при болевом абдоминальном синдроме и проявлениях кишечной недостаточности.

**Ключевые слова:** острые хирургические заболевания органов брюшной полости, острые кишечные инфекции, лапароскопия, острый живот, дети

**Для цитирования:** Коровин СА, Имаралиев К, Оробинский СБ, Дзядчик АВ, Горбунов СГ, Соколов ЮЮ. Диагностика и лечение детей с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями. *Медицинский совет.* 2025;19(11):162–168. <https://doi.org/10.21518/ms2025-221>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Diagnosis and treatment of children with acute surgical diseases of the abdominal organs and acute intestinal infections

Sergey A. Korovin<sup>1,2✉</sup>, korovinsa@mail.ru, Kubanychbek Imaraliyev<sup>2</sup>, Sergey B. Orobinsky<sup>2</sup>, Aleksandr V. Dzyadchik<sup>2</sup>, Sergey G. Gorbunov<sup>1</sup>, Yuriy Yu. Sokolov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

## Abstract

**Introduction.** The clinical manifestations of acute surgical diseases of the abdominal organs in children may be similar to acute intestinal infections. To date, there remains a need to optimize the therapeutic and diagnostic algorithm in children due to the emergence of "new" and expanding the range of rare nosologies of "acute abdomen" with atypical clinical manifestations of diseases for certain age groups of children.

**Aim.** To optimize the treatment and diagnostic algorithm for children with acute surgical diseases of the abdominal organs and acute infectious diseases.

**Materials and methods.** The study included 437 children with acute surgical diseases of the abdominal cavity and acute infectious diseases. All patients underwent examinations at the preoperative stage in accordance with the clinical protocol for the diagnosis and treatment of acute surgical diseases in children. The volume of surgical intervention was determined during laparoscopy. The average age of the patients was  $10.23 \pm 3.3$  years. The prehospital period is  $15.9 \pm 8.5$  hours. The preoperative period was  $14.6 \pm 7.6$  hours. The coincidence of diagnoses at admission/clinical was 413/331 (80%).

**Results and discussion.** Three variants of clinical and instrumental manifestations of acute surgical diseases of the abdominal cavity in combination with acute intestinal infections in children have been identified. Reliable differences between individual indicators of clinical and anamnestic, instrumental and intraoperative data in groups of patients with acute surgical and infectious diseases have been proved.

**Conclusion.** The atypical course of acute abdominal symptoms in children from the younger age group is due to a predominance of systemic inflammatory responses over local symptoms in 30% of cases. It is justified to intensify diagnostic measures, such as expanding the indications for laparoscopy, in children from younger age groups.

**Keywords:** acute surgical diseases of the abdominal cavity, acute intestinal infection, laparoscopy, acute abdomen, children

**For citation:** Korovin SA, Imaraliev K, Orobinsky SB, Dzyadchik AV, Gorbunov SG, Sokolov YuYu. Diagnosis and treatment of children with acute surgical diseases of the abdominal organs and acute intestinal infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):162–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-221>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Клинические проявления отдельных нозологий у детей, формирующих симптомокомплекс острого живота, могут быть схожими с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) [1–4]. Удлинение догоспитального и дооперационных периодов у детей наиболее часто обусловлено атипичной клиникой острого аппендицита, перекрута придатков матки у девочек, отдельных форм кишечной непроходимости, симулирующих иные заболевания, в частности, острые кишечные инфекции [5–7]. В настоящее время сохраняется актуальность в оптимизации лечебно-диагностического алгоритма у детей в связи с появлениями новых и расширением спектра редких для отдельных возрастных групп детей нозологий острого живота с атипичными клиническими проявлениями заболеваний [8–12].

**Цель** – оптимизировать лечебно-диагностический алгоритм оказания хирургической помощи детям с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике детской хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО с 2020 по 2023 г. прооперированы 437 больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости в сочетании с острыми инфекционными заболеваниями. Всем пациентам при поступлении выполнены клиничко-лабораторные обследования, ультразвуковое исследование брюшной полости (УЗИ БП), по показаниям – рентгенологическое исследование брюшной полости (БП), видеоэзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). Доступ и объем оперативного вмешательства устанавливался в ходе лапароскопии (ЛС). Средний возраст больных составил  $10,23 \pm 3,3$  года. Догоспитальный период –  $15,9 \pm 8,5$  ч. Дооперационный период –  $14,6 \pm 7,6$  ч. Совпадение диагнозов при поступлении / клинического – 413/331 (80%). В соответствии с показателями клиничко-анамнестических данных,

инструментальных методов предоперационной диагностики и лапароскопии выделены три варианта проявлений острых хирургических заболеваний органов брюшной полости в сочетании с острыми кишечными инфекциями:

- I – ярких клинических проявлений,
- II – субклинических проявлений,
- III – атипичных проявлений.

Статистический анализ полученных результатов проводился в приложении Microsoft Excel с использованием пакета прикладных программ Statistica 13.0 (StatSoft, США, 2016). Достоверность различий между средними величинами оценивалась по критерию Стьюдента. Различия считались статистически значимые при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференциальная диагностика острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и острых кишечных инфекций основана на восприятии специалистами основополагающих клинических проявлений заболеваний, формирующих симптомокомплекс острого живота. Речь идет в первую очередь об установлении клинических симптомов острого аппендицита или иных хирургических заболеваний органов брюшной полости, требующих проведения неотложного оперативного вмешательства [13–16]. Так, например, для детского хирурга принципиальным при диагностировании острого аппендицита становится определение в анамнезе подострого начала заболевания с перемещением болей из мезогастральной области в правую половину живота, пассивное мышечное напряжение передней брюшной стенки справа и появление симптомов раздражения брюшины (*табл. 1*).

Необходимо понимать, что отличная от классической клинической картины симптоматика острого аппендицита обусловлена локализацией аппендикса, сроков заболевания, возраста больного, наличия внутрибрюшных осложнений. Становится очевидным, что сочетание с острыми инфекционными заболеваниями в значительной степени

- **Таблица 1.** Клинические проявления острого аппендицита и острых кишечных инфекций у детей
- **Table 1.** Clinical manifestations of acute appendicitis and acute intestinal infections in children

Острый аппендицит	Острые кишечные инфекции
Субфебрильная температура	Лихорадка различной степени выраженности
Отсутствие аппетита, тошнота, рвота	Рвота, отсутствие аппетита, возможна жажда
<b>Подострое начало заболевания: симптом Кохера</b>	Приступообразные боли в животе, метеоризм, тенезмы
<b>Пассивное мышечное напряжение передней брюшной стенки</b>	Активное мышечное напряжение передней брюшной стенки
<b>Положительные симптомы раздражения брюшины</b>	Отрицательные симптомы раздражения брюшины
Парез кишечника отсутствует или умеренно выражен	Умеренно выраженный парез кишечника
Дизурия при атипичной локализации ЧО	Олигоанурия при экзикозе
Диарея при тазовой локализации ЧО	Диарея

может изменить картину острого аппендицита, равно как и других хирургических заболеваний, равно как и других хирургических заболеваний органов брюшной полости [17–20]. Распределение больных в соответствии с хирургическим диагнозом (причиной болевого абдоминального синдрома) представлено в *табл. 2*.

Наиболее репрезентативной группой стала когорта 172 детей, прооперированных по поводу острых хирургических заболеваний и развивших одновременно ОКИ. Именно среди этих пациентов отмечено наибольшее многообразие острых хирургических заболеваний органов брюшной полости даже в период пандемии COVID-19, когда стационар стал центром для приема больных с новой коронавирусной инфекцией. Предметом обсуждения стали пациенты именно этой группы. Распределение и клиническая характеристика групп больных в соответствии с вариантами клинических проявлений острых хирургических заболеваний в сочетании с острыми кишечными инфекциями представлено в *табл. 3, 4*.

В I группе больных (85) манифестирующие клинические проявления острого аппендицита (47), послеоперационной спаечной кишечной непроходимости (1), кишечной инвагинации (4), перфоративной язвы ДПК (1) и осложненный инородных тел ЖКТ (1) способствовали своевременному установлению показаний для госпитализации, что оказало влияние на показатель дооперационного периода ( $7,2 \pm 3$ ). Клиника острого живота у детей коррелировала с показателями инструментальных методов предоперационной диагностики (УЗИ и рентгенографии БП) (*табл. 5*), впоследствии – с интраоперационными данными.

Для пациентов II и III групп характерным стало удлинение показателей дооперационного периода, что было обусловлено стертостью клинических проявлений острых хирургических заболеваний на фоне текущей ОКИ. Это встречалось более чем в половине всех коморбидных случаев, значительно затрудняя установление причины

- **Таблица 2.** Нозологии хирургических заболеваний в группах больных
- **Table 2.** Nosologies of surgical diseases in groups of patients

Нозология	COVID-19 (146)	ОКИ (172)	ОРВИ (112)	Другие инфекции (7)	Всего
Неспецифический брыжеечный лимфаденит	6	30	9	-	45
Острый аппендицит	11	30	19	-	60
Деструктивный аппендицит	118	95	69	7	289
Пельвиоперитонит	-	2	3	-	5
Кистозные образования яичников	7	6	5	-	18
Перекрут сальника	1	2	1	-	4
Кишечная инвагинация	1	4	3	-	8
Послеоперационная спаечная кишечная непроходимость	1	1	1	-	3
Инородные тела ЖКТ	-	1	1	-	2
Осложнения дивертикула Меккеля	1	-	-	-	1
Перекрут крипторхированного яичка	-	-	1	-	1
Перфоративная язва желудка	-	1	-	-	1
Всего	146	172	112	7	437

- **Таблица 3.** Причины болевого абдоминального синдрома у детей
- **Table 3.** Causes of acute abdominal pain in children

Нозология	Группы пациентов		
	I (85)	II (55)	III (32)
Недеструктивный аппендицит	14 (16,5%)*	10 (18,2%)*	6 (18,7%)*
Деструктивный аппендицит: • осложненный	47 (55,3%) 23	33 (60%) 22	15 (46,8%) 11
Неспецифический брыжеечный лимфаденит	13 (15,3%)*	10 (18,2%)*	7 (21,8%)*
Пельвиоперитонит	1 (1,2%)	-	1 (3,1%)
Кистозные образования яичников	3 (3,6%)	2 (3,6%)	3 (9,3%)
Кишечная инвагинация	4 (4,8%)	-	-
Послеоперационная спаечная кишечная непроходимость	1 (1,2%)	-	-
Осложнения ИТ ЖКТ	1 (1,2%)	-	-
Перфоративная язва ДПК	1 (1,2%)	-	-

Примечание. \*p < 0,05.

● **Таблица 4.** Клиническая характеристика групп пациентов  
● **Table 4.** Clinical characteristics of groups

Показатели	Группы пациентов		
	I (85)	II (55)	III (32)
Возраст (лет), М ± m	10,4 ± 3,5	10,6 ± 5,2	11,5 ± 4,1
Догоспитальный период (ч), М ± m	22,1 ± 6,7*	20,1 ± 3,9*	29,6 ± 12,6*
Дооперационный период (ч), М ± m	7,2 ± 3*	19,3 ± 5,8*	53,7 ± 12,5*
Состояние при поступлении, n (%): • Средней тяжести • Тяжелое	81 4	54 1	32 0
Совпадение дооперационного и клинического диагнозов, n (%)	81,2	80	65,6

Примечание. \*p < 0,01.

болевого абдоминального синдрома. Так, например, кратность и результаты проведенных ультразвуковых исследований БП имели статистически достоверные отличия от I группы больных (p < 0,05). Последнее в полной мере экстраполировалось на больных, госпитализированных с подозрением на острый аппендицит, у которых клинические и инструментальные проявления не всегда коррелировали со сроком заболевания. Речь идет в первую очередь о трактовке клиницистами отдельных ультразвуковых показателей ургентности (характеристики аппендикса, свободной жидкости, инфильтративных изменений илеоцекального угла и сальника, неспецифического мезаденита, динамических нарушений кишечника) в пользу конкурирующей патологии. Все вышперечисленное определяло потребность в интенсификации диагностического процесса, а именно – выполнения обзорной рентгенографии БП детям преимущественно младшей возрастной группы. Последнее способствовало установлению таких диагнозов, как осложнения инородных тел ЖКТ, кишечной непроходимости и перфоративной гастродуоденальной язвы.

Виды и объем оперативных вмешательств в группах пациентов представлены в *табл. 6*.

Классическим видом оперативных вмешательств в когорте больных стали диагностическая лапароскопия и лапароскопическая аппендэктомия. Удельный вес диагностических лапароскопий возрастал в III группе больных (p < 0,05), при этом у каждого третьего пациента причиной абдоминального синдрома был установлен неспецифический брыжеечный мезаденит со «специфическими» для сочетанной патологии интраоперационными проявлениями заболевания в виде гиперплазии последних в области брыжейки, илеоцекального угла, реактивного выпота в брюшной полости, расширением и петехиальными кровоизлияниями стенки кишечника.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент 16 лет госпитализирован в инфекционное отделение с болями в животе в течение 4 сут. Из анамнеза известно, что боли в животе появились на фоне

● **Таблица 5.** Результаты инструментальных методов предоперационной диагностики в группах пациентов  
● **Table 5.** Results of instrumental methods of preoperative diagnostics in groups of patients

Показатели	Группы пациентов		
	I (85)	II (55)	III (32)
<b>УЗИ БП</b>			
Число исследований, n (%): • Однократное • Повторные	76 (89%)* 9 (11%)*	37 (67%)* 18 (33%)*	9 (27%)* 23 (73%)*
Причина болей в животе: • Не установлена • Острый аппендицит • Неспецифический брыжеечный лимфаденит • Перфорация полого органа • Кистозные образования яичников • Кишечная непроходимость	4 (4,7%)* 73 (85,8%)* 2 (2,3%)* 1 (1,2%)* 1 (1,2%)* 5 (6%)*	7 (12,7%)* 45 (81,8%)* 2 (2,3%)* - 1 (1,2%)* -	12 (37,5%)* 14 (43,7%)* 4 (12,5%)* - 2 (6,2%)* -
<b>Рентгенография БП</b>			
Число и вид исследований, n (%): • обзорная РГ • интраоперационная РГ	6 (7%)* 1 (1,2%)*	1 (1,8%)* -	4 (12,5%)* -
Рентгенологические признаки КН: • динамическая • механическая	1 (1,2%)* 2 (2,4%)*	- -	4 -
Свободный газ в БП, n (%)	1 (1,2%)*	-	-

Примечание. p < 0,05.

● **Таблица 6.** Виды и объем оперативных вмешательств у детей в группе пациентов

● **Table 6.** Types and volume of surgical interventions in children in the group of patients

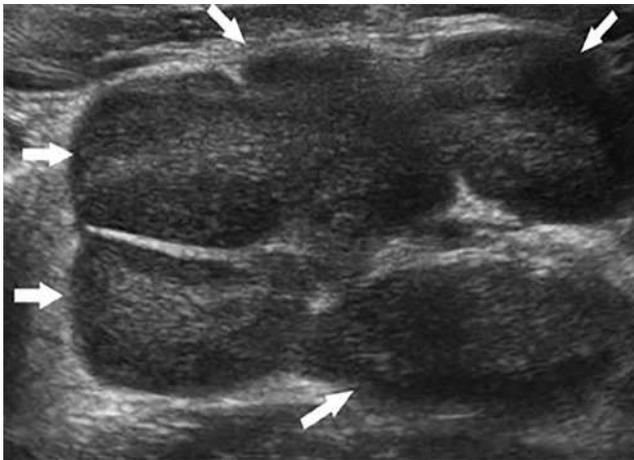
Виды и объем оперативных вмешательств	Группы пациентов		
	I (85)	II (55)	III (32)
ЛС	16 (18,8%)*	11 (20%)*	11 (34,4%)*
ЛС аппендэктомия	61 (71,7%)*	43 (78,2%)*	21 (65,6%)*
ЛС деторзия яичника, овариопексия	1 (1,2%)*	1 (1,8%)*	-
ЛС дезинвагинация	4 (4,7%)*	-	-
ЛС адгезиолизис, ликвидация непроходимости	1 (1,2%)*	-	-
ЛС-ЛТ, удаление инородных тел ЖКТ, резекция сегмента тонкой кишки, анастомоз	1 (1,2%)*	-	-
ЛС ушивание гастродуоденальной язвы	1 (1,2%)*	-	-

Примечание. \*p < 0,05.

абсолютного здоровья, имели место выраженные приступообразные боли в мезогастральной области, слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, жидкий стул 5 раз. При осмотре в приемном отделении: состояние средней тяжести, в сознании, страдает из-за болевого абдоминального синдрома, симптомы интоксикации

выражены умеренно. Кожа чистая, бледная. Живот не вздут, участвует в акте дыхания ограниченно, не увеличен, при пальпации активно напряжен во всех отделах из-за выраженных болей, симптомы раздражения брюшины сомнительные, пассивное мышечное напряжение выражено нечетко. Мочеиспускание свободное, безболезненное, стул самостоятельный, жидкий. По данным УЗИ брюшной полости: проявления выраженного мезаденита в области илеоцекального угла, ослабления перистальтики, диффузных изменений стенок кишечника, повышенного газообразования кишечника (рис. 1). На обзорной рентгенографии брюшной полости: умеренная пневматизация петель кишечника. В общем анализе крови: лейкоцитоз  $18,8 \times 10^9/\text{л}$ , гранулоциты  $14,0 \times 10^9/\text{л}$ . Диагноз при поступлении: острая кишечная инфекция, острый аппендицит? Назначены очистительная клизма, инфузионная, спазмолитическая терапия. При осмотре хирургом в динамике отмечены: вынужденное положение больного на правом боку, интенсивные боли в животе, преимущественно в правой подвздошной области, симптомы раздражения брюшины положительные, выраженное пассивное мышечное

● **Рисунок 1.** Ультразвуковые проявления мезаденита  
● **Figure 1.** Ultrasound manifestations of mesenteric lymphadenitis



● **Рисунок 2.** Лапароскопия. Увеличенные лимфоузлы в области илеоцекального угла  
● **Figure 2.** Laparoscopy. Enlarged lymph nodes in the ileocecal area



напряжение. Определены показания для лапароскопии с диагнозом: острый аппендицит? Перитонит? В ходе лапароскопии установлено: выпот скудный серозный, купол слепой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки отечные, гиперемированы, аппендикс расположен нисходяще в малый таз, макроскопически не изменен. В области илеоцекального угла увеличенные мезентериальные лимфоузлы до 1,5–2 см (рис. 2). Ревизия подвздошной кишки на расстоянии 90 см – дивертикул Меккеля не обнаружен. Другой патологии в брюшной полости не установлено. Послеоперационный диагноз «неспецифический брыжеечный мезаденит». В послеоперационном периоде курс антибактериальной терапии – цiproфлоксацин в возрастной дозировке. На фоне терапии положительная динамика, болевой абдоминальный синдром купирован полностью. Выписан на 10-е сут. после операции в удовлетворительном состоянии с выздоровлением.

При деструктивных формах аппендицита характерным стало атипичное расположение червеобразного отростка в брюшной полости в 2/3 наблюдений, обусловившее субклиническое проявление заболевания и удлинение показателей дооперационного периода во II и III группах больных ( $p < 0,05$ ). Оперативные вмешательства у детей с кишечной инвагинацией (4), послеоперационной спаечной кишечной непроходимостью (1), осложнениями ИТ ЖКТ (1) и язвы ДПК (1) в I группе больных были выполнены в сжатые сроки после госпитализации и кратковременной предоперационной подготовки. Необходимо указать на то, что последние трое пациентов имели достаточно длительный анамнез заболевания (порядка 72 ч), что свидетельствует об отсутствии манифестирующих клинических проявлений и настороженности специалистов первичного звена к больным с указанной нозологией.

## Выводы

Анализ результатов лечения детей с острыми хирургическими и острыми кишечными заболеваниями показал, что госпитализация в инфекционные отделения детей с клиникой острого живота аргументирована очевидными клиническими проявлениями инфекционного процесса. При этом остается группа больных, в которой отсутствуют или не выражены типичные для отдельных острых хирургических заболеваний органов брюшной полости клинические симптомы. Последнее находится в зависимости от нозологии и клинической стадии заболевания, возраста больного, предшествующей терапии. Установленные в ходе инструментальных методов предоперационной диагностики отдельные показатели ургентности в совокупности с клинической картиной сочетанной острой хирургической и инфекционной патологией аргументировано определяют потребность в интенсификации диагностического этапа и расширения показаний к лапароскопии. В заключение делаем выводы:

1. В структуре экстренно госпитализированных больных с клиникой острого живота пациенты с сочетанной острой хирургической патологией органов брюшной полости и острой инфекционной патологией составляют 6% наблюдений.

2. Группа больных с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости и острыми кишечными инфекциями является наиболее многочисленной и представлена 39,7% наблюдений.

3. Атипичное развитие клиники острого живота у детей младшей возрастной группы в 30% наблюдений обусловлено преобладанием общевоспалительных проявлений над местными.

4. Интенсификация диагностических мероприятий (расширение показаний к лапароскопии) аргументировано у детей преимущественно младшей возрастной группы при болевом абдоминальном синдроме и проявлениях кишечной недостаточности.



Поступила / Received 14.04.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 29.04.2025  
Принята в печать / Accepted 04.05.2025

## Список литературы / References

1. Разумовский АЮ, Дронов АФ, Смирнов АН, Голованев МА. *Острый аппендицит у детей: клинические рекомендации*. М.; 2013. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-аппендицит-у-детей-рекомендации-рф/15770>.
2. Валишин ДА, Мурзабаева РТ, Мамон АП, Мамон МА, Арсланова ЛВ, Калиева ЖМ. Дифференциальная диагностика острых кишечных инфекций с хирургическими и онкологическими заболеваниями. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;7(2):4–8. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-4-8>.
3. Valishin DA, Murzabayeva RT, Mamon AP, Mamon MA, Arslanova LV, Kaliyeva JM. Differential diagnosis of acute intestinal infections with surgical and oncological diseases. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(2):4–8. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-2-4-8>.
4. Elrobaa I, Hamad E, Ahmad M, Subidar M, Thomas S. Gastroenteritis Versus Appendicitis: A Case Study on Light of Clinical Assessment, Diagnostic CT Scan and Evidence Based Practice. *Intern Ann Med*. 2018;2(3). <https://doi.org/10.24087/IAM.2018.2.3.424>.
5. Lounis Y, Hugo J, Demarche M, Seghaye MC. Influence of age on clinical presentation, diagnosis delay and outcome in pre-school children with acute appendicitis. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02053-5>.
6. Lu YT, Chen PC, Huang YH, Huang FC. Making a Decision between Acute Appendicitis and Acute Gastroenteritis. *Children*. 2020;7(10):176. <https://doi.org/10.3390/children7100176>.
7. Ольхова ЕБ, Шумейко НК, Фомичев МЮ. Мезаденит у детей с острым абдоминальным болевым синдромом. Клинико-эхографические параллели. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2011;3(3):45–48. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sezglf>.
8. Olkhova EB, Shumeiko NK, Fomichev MYu. Mesadenitis in children with acute abdominal pain syndrome. Clinical and echographic parallels. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2011;3(3):45–48. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/sezglf>.
9. Поддубный ИВ, Дьяконова ЕЮ, Бекин АС, Кузнецова ТВ. Мезаденит как причина синдрома острого живота у детей – аспекты этиологии, диагностики и лечения. *Детская хирургия*. 2016;20(1):4–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vlehzl>.
10. Poddubnyy IV, Dyakonova EYu, Bekin AS, Kuznetsova TV. Mesenteric adenitis as the cause of the syndrome of “acute abdomen” in children – some aspects of the etiology, diagnosis and treatment. *Russian Journal of Pediatric Surgery*. 2016;20(1):4–7. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vlehzl>.
11. Сологуб ЭА, Карасева ОВ, Тимофеева АГ. Неспецифический мезаденит у детей (обзор литературы). *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(1):18–25. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/viewFile/249/526>.
12. Sologub EA, Karaseva OV, Timofeeva AG. Nonspecific mesenteric lymphadenitis in children (literature review). *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(1):18–25 (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/viewFile/249/526>.
13. Toorenvliet B, Vellekoop A, Bakker R, Wiersma F, Mertens B, Merkus J et al. Clinical differentiation between acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis in children. *Eur J Pediatr Surg*. 2011;21(2):120–123. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267979>.
14. Исаков ЮФ. *Хирургические болезни детского возраста*: Учебник. М.: ГЭОТАР-Мед; 2004. 632 с. Режим доступа: <https://djuv.online/file/cvqaZPOG4NDvS>.
15. Michelson KA, Bachur RG, Rangel SJ, Monuteaux MC, Mahajan P, Finkelstein JA. Emergency Department Volume and Delayed Diagnosis of Pediatric Appendicitis: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg*. 2023;278(6):833–838. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005972>.
16. Seah MDW, Ng K-C. Pitfalls in Paediatric Appendicitis: Highlighting Common Clinical Features of Missed Cases. *Asian J Surg*. 2006;29(4):262–266. [https://doi.org/10.1016/S1015-954\(09\)60100-7](https://doi.org/10.1016/S1015-954(09)60100-7).
17. Коровин СА, Соколов ЮЮ. Лапароскопия при лечении детей с острым аппендицитом и перитонитом. *РМЖ*. 2011;22:1396. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Laparoskopiya\\_pri\\_lechenii\\_detey\\_s\\_ostrym\\_appendicitom\\_i\\_peritonitom/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Laparoskopiya_pri_lechenii_detey_s_ostrym_appendicitom_i_peritonitom/).
18. Korovin SA, Sokolov YuYu. Laparoscopy in the treatment of children with acute appendicitis and peritonitis. *RMJ*. 2011;22:1396. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Laparoskopiya\\_pri\\_lechenii\\_detey\\_s\\_ostrym\\_appendicitom\\_i\\_peritonitom/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Laparoskopiya_pri_lechenii_detey_s_ostrym_appendicitom_i_peritonitom/).
19. Филенко БП, Маммаева ЗН. Острый аппендицит у детей, скрывающийся под маской острой кишечной инфекции. *E-Scio*. 2021;2(2):592–602. Режим доступа: <https://e-scio.ru/?p=13154>.
20. Filenko BP, Mammaeva ZN. Acute appendicitis in children, hiding under the acute intestinal infection. *E-Scio*. 2021;2(2):592–602. (In Russ.) Available at: <https://e-scio.ru/?p=13154>.
21. Мухамедов ИМ, Юсупов МИ, Шайкулов ХШ. Дифференциальный диагноз энтероколитов у детей. *Innova*. 2022;2(27):35–39. Режим доступа: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/221/129>.
22. Mukhamedov IM, Yusupov MI, Shaykulov HSh. Differential diagnosis of chronic enterocolitis in children. *Innova*. 2022;2(27):35–39. (In Russ.) Available at: <https://www.innova-journal.ru/jour/article/view/221/129>.
23. Дьяконова ЕЮ, Поддубный ИВ, Намазова-Баранова ЛС, Бахрадзе МД, Гусев АА, Бекин АС. Острая кишечная инфекция как маска острого аппендицита у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(1):51–53. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1515>.
24. Dyakonova EYu, Poddubnyy IV, Namazova-Baranova LS, Bakradze MD, Gusev AA, Bekin AS. Acute intestinal infection as a disguise of acute appendicitis in children. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(1):51–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i1.1515>.
25. Blok GCGH, Veenstra LMM, van der Lei J, Berger MY, Holtman GA. Appendicitis in children with acute abdominal pain in primary care, a retrospective cohort study. *FamPract*. 2021;38(6):758–765. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmab039>.
26. Mahajan P, Basu T, Pai C, Singh H, Petersen N, Bellolio MF et al. Factors Associated With Potentially Missed Diagnosis of Appendicitis in the Emergency Department. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200612. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.0612>.
27. Naiditch JA, Lautz TB, Daley S, Pierce MC, Reynolds M. The Implications of Missed Opportunities to Diagnose Appendicitis in Children. *Acad Emerg Med*. 2013;20(6):592–596. <https://doi.org/10.1111/acem.12144>.
28. Galai T, Beloosesky OZ, Scolnik D, Rimon A, Glatstein M. Misdiagnosis of acute appendicitis in children attending the emergency department: The Experience of a Large, Tertiary Care Pediatric Hospital. *Eur J Pediatr Surg*. 2017;27(2):138–141. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1570757>.

## 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:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

**Информация об авторах:**

**Коровин Сергей Афанасьевич**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; детский хирург, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

**Имаралиев Кубанычбек**, врач – детский хирург, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0001-3868-9064>; Kuba971710@gmail.com

**Оробинский Сергей Борисович**, врач – детский хирург, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>; orobinskij.s@yandex.ru

**Дзядчик Александр Валерьевич**, заведующий хирургическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>; dzyadchik@mail.ru

**Горбунов Сергей Георгиевич**, д.м.н., профессор кафедры детских инфекционных болезней, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>; gsgsg70@mail.ru

**Соколов Юрий Юрьевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии имени академика С.Я. Долецкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; sokolov-surg@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Sergey A. Korovin**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Y. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Pediatric Surgeon, 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8030-9926>; korovinsa@mail.ru

**Kubanychbek Imaraliev**, Pediatric Surgeon, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-3868-9064>; Kuba971710@gmail.com

**Sergey B. Orobinsky**, Pediatric Surgeon, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>; orobinskij.s@yandex.ru

**Aleksandr V. Dzyadchik**, Head of the Surgical Department, Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6751-3068>; dzyadchik@mail.ru

**Sergey G. Gorbunov**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6335-0487>; gsgsg70@mail.ru

**Yuriy Yu. Sokolov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery named after Academician S.Y. Doletsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3831-768X>; sokolov-surg@yandex.ru

# Маски редкой патологии: клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы с малосимптомным началом и отсроченной верификацией диагноза

**И.И. Пшеничникова**<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

**И.Н. Захарова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

**С.Н. Борзакова**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

**А.В. Мирошина**<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

**М.В. Ежов**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения Москвы; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

## Резюме

Дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ, болезнь накопления эфиров холестерина, OMIM #278000) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями в гене *LIPA*, приводящее к нарушению гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах. Проявляется гепатомегалией, дислипидемией, повышением трансаминаз, стеатозом, а при тяжелых формах – прогрессирующим фиброзом печени и ранним атеросклерозом. Описан клинический случай ДЛКЛ у девочки 8 лет, характеризующийся дебютом в раннем возрасте, отсутствием типичной задержки физического развития и выраженным полиморфизмом клинических проявлений. На протяжении нескольких лет преобладала гастроинтестинальная симптоматика в сочетании с анемией, носовыми кровотечениями и утомляемостью, расценивавшимися как функциональные нарушения. Диагностический поиск был инициирован поздно, несмотря на наличие гепатомегалии, стойкой гиперхолестеринемии и повышения трансаминаз. Диагноз верифицирован на основании снижения ферментативной активности лизосомной кислой липазы и молекулярно-генетического анализа (вариант с.894G>A в гене *LIPA* в гомозиготном состоянии). Отмечено прогрессирование стеатоза и фиброза печени при отсутствии своевременного начала заместительной ферментной терапии. Клинический пример иллюстрирует сложность ранней диагностики лизосомных болезней накопления в педиатрической практике. Случай подчеркивает диагностические сложности, обусловленные фенотипической вариабельностью и клиническим сходством с более распространенными состояниями, включая семейную гиперхолестеринемию. В статье обсуждаются дифференциально-диагностические подходы, в числе которых исключение вирусных гепатитов, болезни Вильсона, аутоиммунных заболеваний печени, наследственных болезней обмена. Подчеркивается необходимость ранней диагностики, проведения семейного скрининга и оптимизации доступа к заместительной ферментной терапии. Обозначены перспективы разработки программ неонатального скрининга и направлений таргетной терапии, включая генные технологии. Данный случай акцентирует необходимость повышения настороженности клиницистов и внедрения системных диагностических алгоритмов в клиническую практику.

**Ключевые слова:** болезнь накопления эфиров холестерина, лизосомные болезни накопления, гиперхолестеринемия, стеатогепатит, фиброз печени, эзетимиб, диагностика, ферментозаместительная терапия, педиатрическая практика

**Для цитирования:** Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Борзакова СН, Мирошина АВ, Ежов МЕ. Маски редкой патологии: клинический случай дефицита лизосомной кислой липазы с малосимптомным началом и отсроченной верификацией диагноза. *Медицинский совет*. 2025;19(11):169–177. <https://doi.org/10.21518/ms2025-286>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Masks for a rare pathology: A clinical case of lysosomal acid lipase deficiency with asymptomatic onset and delayed verification of diagnosis.

**Irina I. Pshenichnikova**<sup>1,2,3✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

**Irina N. Zakharova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Svetlana N. Borzakova<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Aleksandra V. Miroshina<sup>2,3</sup>, <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

Marat V. Ezhov<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>, marat\_ezhov@mail.ru

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

### Abstract

Lysosomal acid lipase deficiency (LALD, cholesterol ester storage disease, OMIM #278000) is a rare autosomal recessive disorder resulting from underlying LIPA gene mutations, leading to impaired hydrolysis of cholesterol esters and triglycerides within lysosomes. Common presenting symptoms include hepatomegaly, dyslipidemia, increased transaminases, steatosis, and in severe forms – progressive liver fibrosis and early atherosclerosis. The presented clinical case describes the management of LALD in an 8-year-old girl, characterized by early age onset, absence of typical delay in physical development and pronounced polymorphism of clinical manifestations. For several years, gastrointestinal symptoms combined with anemia, nosebleeding, and fatigue, which were evaluated as functional disorders prevailed. The diagnostic search was initiated late, despite the presence of hepatomegaly, persistent hypercholesterolemia, and elevated transaminases. The diagnosis was verified based on decreased enzymatic activity of lysosomal acid lipase and results of the molecular genetic analysis (variant c.894G>A in the LIPA gene in the homozygous state). Liver steatosis and fibrosis progression was observed in the absence of timely initiation of enzyme replacement therapy. A clinical example demonstrates the difficulties of early diagnosis of lysosomal storage diseases in pediatric practice. The case highlights the diagnostic challenges due to phenotypic variability and clinical similarities with more common disorders, including familial hypercholesterolemia. The article discusses differential diagnostic approaches, including exclusion of viral hepatitis, Wilson's disease, autoimmune liver diseases, and hereditary metabolic diseases. The need for early diagnosis, family screening and optimization of access to enzyme replacement therapy has been underlined. The article also outlines promising directions in the development of neonatal screening programs and areas of targeted therapy, including gene technologies. This case emphasizes the need to increase the alertness of clinicians and introduce systemic diagnostic algorithms into clinical practice.

**Keywords:** cholesterol ester storage disease; lysosomal storage diseases, hypercholesterolemia, steatohepatitis, liver fibrosis, ezetimibe, diagnostics, enzyme replacement therapy, pediatric practice

**For citation:** Pshenichnikova II, Zakharova IN, Borzakova SN, Miroshina AV, Ezhov MV. Masks for a rare pathology: A clinical case of lysosomal acid lipase deficiency with asymptomatic onset and delayed verification of diagnosis. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):169–177. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-286>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Редкие наследственные метаболические заболевания (РНМЗ) представляют собой сложную диагностическую категорию в педиатрической практике. Несмотря на их индивидуальную редкость, в совокупности они оказывают существенное влияние на структуру детской заболеваемости и инвалидизации, нередко оставаясь нераспознанными на протяжении длительного времени [1, 2]. Лизосомные болезни накопления (ЛБН), в том числе дефицит лизосомной кислой липазы (ДЛКЛ), относятся к числу наиболее трудно диагностируемых РНМЗ.

ДЛКЛ – аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в гене *LIPA*, является очень редким заболеванием, с распространенностью в различных популяциях от 1 на 170 000 до 290 000 [3]. Болезнь характеризуется нарушением гидролиза эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, что приводит к их накоплению в печени, селезенке и других органах, вызывая гепатоспленомегалию, дислипидемию и прогрессирующее поражение печени [4].

В связи с полиморфизмом клинических проявлений и низкой настроженностью диагностических служб,

заболевание часто остается нераспознанным длительное время [1]. Спектр проявлений ДЛКЛ включает тяжелую инфантильную форму – болезнь Вольмана – и позднюю, более мягкую клинически маскирующуюся форму – болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), дебютирующую в детском или подростковом возрасте [3].

Несмотря на наличие биохимических признаков (гиперхолестеринемия, повышение уровня трансаминаз, гепатомегалия), заболевание часто принимается за более распространенные патологии, включая метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЖБП) и семейную гиперхолестеринемию [5]. Отсутствие включения ДЛКЛ в диагностические алгоритмы приводит к длительной задержке постановки диагноза, усугубляя прогрессирование заболевания [1].

Целью настоящей публикации является представление клинического случая БНЭХ у ребенка с минимальной симптоматикой и отсроченной верификацией диагноза, что подчеркивает необходимость включения данного заболевания в дифференциально-диагностический ряд при обнаружении стойкой дислипидемии и признаков поражения печени.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

**Анамнез жизни.** Пациентка, девочка 8 лет, родилась 04.11.2016 от четвертой беременности, протекавшей на фоне выраженного психоэмоционального стресса, значительного набора массы тела и астенизации матери. Роды срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении – 3460 г (50–75 перцентиль по стандартам ВОЗ, 2006), рост – 54 см (75–90 перцентиль), оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ранний неонатальный период протекал без осложнений. Получала грудное вскармливание до 2 лет и 1 мес. Профилактические прививки проводились по национальному календарю до 1 года; затем родители отказались от проведения вакцинации в связи с неблагоприятными реакциями (нарушения сна, отказ от еды).

**Семейный анамнез.** У отца пациентки в возрасте 30 лет диагностирована ишемическая болезнь сердца. Бабушка по отцовской линии страдает ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, гиперхолестеринемией. По материнской линии у родственников первой степени родства диагностированы гипотиреоз и непереносимость белков коровьего молока. Старший брат пациентки (2008 года рождения) с подросткового возраста страдает аутоиммунным тиреоидитом.

**Жалобы и клинические проявления.** С раннего возраста у пациентки наблюдались множественные неспецифические симптомы, ошибочно интерпретируемые как функциональные расстройства.

**В грудном возрасте (0–1 год)** ведущими жалобами были гастроинтестинальные нарушения. Срыгивания фонтаном, не связанные с перекормом, наблюдались до 8 мес., сопровождаясь выраженным вздутием живота. С рождения отмечались хронические запоры с задержкой стула до 7 дней, что вызывало беспокойство ребенка, требовало применения слабительных средств и очистительных клизм. Были характерны эпизоды длительной икоты (продолжительностью до нескольких часов), не связанные с приемом пищи или другими триггерными факторами. Рецидивирующие вульвиты (3–4 эпизода в год) проявлялись покраснением и зудом, что корректировалось местной терапией. Частые респираторные вирусные инфекции (4–5 раз в год) протекали с затяжным восстановительным периодом, сопровождаясь субфебрилитетом и общей слабостью.

**В раннем детском возрасте (1–3 года)** гастроинтестинальные симптомы оставались доминирующими. Пациентка продолжала страдать от хронических запоров, постоянно предъявляла жалобы на дискомфорт в абдоминальной области. Сохранялось вздутие и увеличение в размерах живота, что требовало подбора свободной одежды. Появились первые гематологические проявления: спонтанные носовые кровотечения (1–2 раза в мес., продолжительностью до 5 мин) и анемия легкой степени (гемоглобин 90–100 г/л), выявленная при рутинных анализах. Как в покое, так и после физической нагрузки возникали эпизодические ноющие боли в шее, верхних и нижних конечностях. Отмечалась выраженная утомляемость: ребенок нередко отказывался от самостоятельной

ходьбы, просился на руки. Была характерна выраженная психоэмоциональная лабильность.

**В дошкольном возрасте (3–6 лет)** клиническая картина продолжала прогрессировать: симптоматика становилась более выраженной и разносторонней. Хронические запоры сохранялись, требовали постоянного немедикаментозного контроля (в рацион регулярно включались продукты и отвары трав со слабительным эффектом). Боли в животе участились (до 3–4 раз в нед.), чаще всего локализовались в околопупочной области.

Частота носовых кровотечений увеличилась (до 2–3 эпизодов в мес.), при этом отдельные эпизоды были обильными. Анемия сохранялась. Регулярно регистрировались головные боли диффузного характера (1–2 раза в нед.) умеренной интенсивности, купирующиеся после отдыха. Боли в конечностях приобрели стойкий характер (до 3–4 раз в нед.). Также наблюдались эпизоды одышки и выраженной астении даже при незначительной физической нагрузке. Инфекционные заболевания протекали тяжело, с удлиненным восстановительным периодом (до 3–4 нед.). В возрасте 5 лет при ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены признаки умеренной гепатоспленомегалии, увеличения мезентериальных лимфоузлов, которые трактовались как возможные постинфекционные изменения. С раннего возраста, несмотря на прогрессирование метаболических нарушений, физическое развитие пациентки оставалось в пределах средних возрастных норм, характеризуясь гармоничным соматическим статусом.

Одновременно с этим, при наличии широкого спектра стойких клинических симптомов, состояние ребенка в течение длительного времени расценивалось как проявления функциональных расстройств. Самостоятельно назначаемые матерью препараты (витамин D, железо, омега-3) давали кратковременное улучшение самочувствия.

Диагностический поиск был инициирован только в возрасте 5 лет, когда по инициативе матери впервые выполнено биохимическое исследование крови. Анализ выявил гиперхолестеринемию (общий холестерин – 7,8 ммоль/л при референсных значениях <5,2 ммоль/л), повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП – 4,9 ммоль/л при норме <3,0 ммоль/л), триглицеридов (2,3 ммоль/л при норме <1,7 ммоль/л), а также небольшое повышение активности печеночных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ – 58 Ед/л) и аланинаминотрансферазы (АЛТ – 62 Ед/л) при верхней границе нормы <40 Ед/л.

Пациентка обследована амбулаторно. Исключены инфекционные и паразитарные причины цитолиза: проведены серологические исследования на вирус Эпштейна–Барра (EBV), гепатиты В и С, лямблиоз. Все показатели, включая IgM и IgG к EBV, HBsAg, Anti-HCV, IgA/M/G к *Giardia lamblia*, оказались отрицательными, что исключило наиболее частые инфекционные причины поражения печени. Проведен серологический скрининг на глютенную энтеропатию: IgG к глиадину – значительно повышен (32,75 Ед/мл, при норме до 12,5), IgA к глиадину – на верхней границе нормы (9,3 Ед/мл),

антитела к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG – в пределах нормы. При нормальном уровне общего IgA и отрицательных антителах к tTG данные не подтверждают целиакию, однако были расценены как возможное проявление глютен-чувствительности. На этом основании была назначена безглютеновая диета, без выполнения биопсии тонкой кишки или дополнительных иммунологических исследований. Отсутствие клинической положительной динамики на фоне диеты в течение нескольких месяцев поставило под сомнение адекватность такого подхода.

В мае 2023 г. (в возрасте 6 лет и 6 мес.) больная консультирована кардиологом. По данным ультразвукового исследования сердца клапанный аппарат без видимых структурных изменений. Полости сердца не расширены, сократительная способность миокарда удовлетворительная. Поставлен диагноз: семейная гиперхолестеринемия, рекомендована диетическая коррекция. В июне 2023 г. в связи с сохраняющимися жалобами на хронические запоры, периодические боли в животе, слабость и носовые кровотечения пациентка госпитализирована. При обследовании подтверждены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и повышенная эхогенность по данным ультразвукового исследования. При физикальном обследовании печень +1,5 см от края реберной дуги по правой среднеключичной линии, селезенка не пальпировалась. Лабораторные данные показали минимальный синдром цитолиза (АСТ 55 Ед/л, АЛТ 60 Ед/л), гиперхолестеринемия (общий холестерин 7,79 ммоль/л, ХС ЛНП 5,2 ммоль/л) и гипертриглицеридемию (триглицериды 2,2 ммоль/л).

Дополнительно в рамках уточнения этиологии метаболических нарушений был проведен комплекс специализированных лабораторно-генетических исследований. Потовая проба для исключения муковисцидоза была в норме. По результатам тандемной масс-спектрометрии исключены распространенные врожденные нарушения обмена аминокислот, органических кислот и жирных кислот. На основании нормальной ферментной активности исключены болезнь Гоше, болезнь Сандгофа, Тея – Сакса, Краббе, Шиндлера, нейрональный цероидный липофусциноз II типа, фукозидоз, альфа- и бета-маннозидоз, GM1-ганглиозидоз, метакрохроматическая лейкоцисторфия. Для исключения болезни Вильсона исследован церулоплазмин, уровень которого составил 30 мг/дл (норма 20–60 мг/дл).

Установлены диагнозы: хронический запор субкомпенсированный, гиперхолестеринемия с повышением ХС ЛНП, стеатогепатит минимальной степени активности, спленомегалия, меланоз склер и радужек, рецидивирующие носовые кровотечения. Назначенное лечение включало симптоматические меры (ингаляции с аминокaproновой кислотой для купирования носовых кровотечений, ультразвуковую терапию на миндалины, озокерит на область эпигастрия и живота) и медикаментозную терапию: урсодезоксихолевую кислоту (10 мг/кг/сут), омега-3 жирные кислоты, метронидазол и биопрепараты.

В июле 2023 г. исследована активность лизосомной кислой липазы, выявлено снижение до 26 нм/ч/мг/белка (норма 150–670). Генетическое исследование, проведенное методом массового параллельного секвенирования (NGS-панель «Болезни обмена веществ»), выявило у пациентки гомозиготную синонимичную мутацию с.894G>A (p.Gln298Gln) в 8 экзоне гена *LIPA* (NM\_001127605.2). Повторное исследование активности лизосомной кислой липазы в пятнах высушенной крови показало снижение активности до 0,01 нм/ч/пятно (норма 0,16–1,8). Таким образом, полученные данные подтвердили генетически верифицированный диагноз дефицита лизосомной кислой липазы (болезнь накопления эфиров холестерина, OMIM #278000).

В октябре 2023 г. пациентка консультирована во ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Объективно выявлена гепатомегалия: печень пальпировалась по правой передне-подмышечной линии на +2 см, по правой среднеключичной линии – на +4 см, по правой парастернальной – на +4,5 см, по срединной линии – на +5,5 см, по левой парастернальной линии – на +1 см. Селезенка при пальпации не определялась. С учетом генетически подтвержденного диагноза рекомендовано проведение патогенетической терапии. Назначены диетотерапия и нутритивная поддержка.

В Российской Федерации заместительная ферментная терапия себелипазой альфа доступна детям до 18 лет при поддержке благотворительного фонда «Круг добра»<sup>1</sup>.

Однако пациентка проживает за пределами РФ, где препарат пока не зарегистрирован / не финансируется государством, что затруднило своевременное начало патогенетического лечения на момент наблюдения. Через год после установления диагноза пациентка повторно госпитализирована в связи с прогрессированием заболевания. Отмечена отрицательная динамика клинического состояния: нарастание размеров печени и селезенки, усугубление биохимических нарушений. По данным лабораторного обследования выявлены выраженная дислипидемия (общий холестерин – 9,63 ммоль/л, ХС ЛВП – 0,78 ммоль/л, триглицериды – 2,0 ммоль/л) и нарастание цитолитического синдрома (АЛТ – 111 Ед/л, АСТ – 59 Ед/л).

По данным эхокардиографии отмечены новые изменения: фрагментарное уплотнение створок аортального клапана и незначительное утолщение краев створок митрального клапана, что может свидетельствовать о старте атеросклеротического процесса. По результатам ультразвукового дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА) толщина комплекса интима-медиа сонных артерий не увеличена: справа и слева по 0,4 мм.

В октябре 2024 г. пациентка консультирована липидологом. По результатам эластографии печени выявлены признаки умеренного стеатоза (стадия S2) и начальные признаки фиброза (F1–F2). С учетом быстрого прогрессирования заболевания настоятельно рекомендовано как можно более раннее начало патогенетической ферментозаместительной терапии. Ввиду ее временной

<sup>1</sup> Фонд «Круг добра». Режим доступа: <https://xn--80abfdb8athfre5ah.xn--p1ai/>.

недоступности в качестве промежуточной меры назначен ингибитор кишечного всасывания холестерина эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Следует отметить, что применение эзетимиба носило вспомогательный характер и не предполагало значительного влияния на течение основного заболевания. Показатели липидного профиля оставались значительно измененными.

В отсутствие патогенетического лечения продолжалось прогрессирование заболевания. По результатам контрольного ультразвукового исследования органов брюшной полости от марта 2025 г. сохранялись выраженная гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени, а также увеличение лимфатических узлов в воротах печени и брыжеечной области. Эластография печени продемонстрировала нарастание стеатоза до стадии S3 (CAP: 329 дБ/м, что свидетельствует о значительном жировом компоненте в паренхиме печени) и сохранение умеренного фиброза – стадия F2 по шкале METAVIR.

На момент подготовки публикации осуществляется процесс оформления и получения патогенетической ферментозаместительной терапии себелипазой альфа.

Динамика показателей липидного обмена с момента первичного выявления нарушений представлена в *табл. 1*, отражающей уровни общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов и индекс атерогенности.

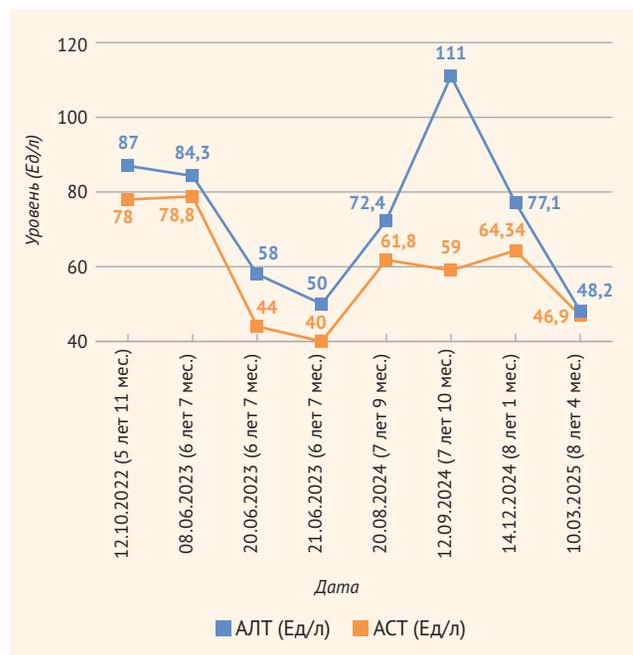
Изменения активности печеночных трансаминаз в ходе наблюдения визуализированы на *рисунке*, демонстрируя эпизоды обострения цитолитического синдрома и их соотношенность с клиническими этапами течения заболевания. График отражает эпизоды повышения трансаминаз, соответствующие фазам биохимической активности заболевания.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный случай иллюстрирует одну из наиболее характерных трудностей, сопровождающих диагностику БНЭХ у детей, – фенотипическую вариабельность и атипичное течение, маскирующее истинную природу заболевания. У пациентки с раннего возраста наблюдался комплекс стойких, но неспецифических симптомов (дисфункция желудочно-кишечного тракта, анемия, носовые кровотечения, синдром цитолиза, дислипидемия), однако физическое развитие оставалось в пределах возрастной нормы, что способствовало длительной трактовке состояния как функционального. Диагноз дефицита лизосомной кислой липазы был верифицирован лишь после инициированной семьей метаболической и генетической диагностики, включающей определение активности лизосомной кислой липазы (26 нм/ч/мг белка) и выявление гомозиготного варианта с.894G>A в гене *LIPA*. Данный случай подчеркивает необходимость включения ДЛКЛ в спектр дифференциального поиска при сочетании повышения уровня трансаминаз, гепатоспленомегалии и нарушений липидного обмена, вне зависимости от наличия или отсутствия задержки физического развития.

● **Рисунок.** Динамика уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) у пациентки с дефицитом лизосомной кислой липазы в период с октября 2022 г. по апрель 2025 г.

● **Figure.** Changes in alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels in a patient with lysosomal acid lipase deficiency in the period from October 2022 to April 2025



● **Таблица 1.** Динамика липидного профиля

● **Table 1.** Changes in lipid profile values over time

Дата	Возраст	ОХС, ммоль/л	ХС ЛНП, ммоль/л	ХС ЛВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	ИА
12.10.2022	5 лет 11 мес.	9,11	7,4	0,85	1,89	9,7
08.06.2023	6 лет 7 мес.	9,21	7,13	1,43	1,67	5,4
20.06.2023	6 лет 7 мес.	7,79	5,2	1,5	1,16	4,2
25.07.2023	6 лет 8 мес.	9,34	7,26	1,45	1,81	5,4
21.10.2023	6 лет 11 мес.	10,16	7,39	1,52	2,09	5,7
12.09.2024	7 лет 10 мес.	9,63	6,8	0,78	-	11,3
20.08.2024	7 лет 9 мес.	11,53	8,97	1,81	1,54	5,4
14.12.2024	8 лет 1 мес.	9,52	6,98	1,58	1,74	5,0
10.03.2025	8 лет 4 мес.	9,12	6,36	1,42	1,93	5,4
26.04.2025	8 лет 5 мес.	8,45	6,07	1,38	3,21	5,1

Примечание. ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности.

## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Диагностика ДЛКЛ осложняется редкостью заболева- ния и неспецифичностью клинических проявлений, кото- рые часто перекрываются с более распространенными патологиями, такими как метаболически ассоциирован- ная жировая болезнь печени, семейная гиперхолестери- немия или целиакия [5–7]. Систематический обзор кли- нических и лабораторных характеристик ДЛКЛ у детей выявил, что гепатомегалия, спленомегалия, анемия, дисли- пидемия и повышение уровня трансаминаз являются наи- более частыми проявлениями, однако эти признаки не- редко ошибочно приписываются другим заболеваниям [8]. Особое значение имеет сходство ДЛКЛ с НАЖБП, что мож- ет приводить к диагностическим ошибкам. В исследова- нии R.W. Nimes et al. описаны случаи, когда ДЛКЛ был вы- явлен у детей, изначально диагностированных с МАЖБП, после отсутствия улучшения биохимических показателей на фоне стандартной терапии [9].

## РОЛЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ЛИЗОСОМНОЙ КИСЛОЙ ЛИПАЗЫ И ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ

Диагноз ДЛКЛ подтверждается путем измерения актив- ности ЛКЛ предпочтительно в сухих каплях крови и гене- тического анализа для выявления патогенных вариантов в гене *LIPA* [10]. В данном случае тест в сухих каплях кро- ви показал значительное снижение активности ЛКЛ, а ге- нетическое секвенирование выявило мутацию с.894G>A, которая является одной из наиболее частых при БНЭХ и ас- социрована с остаточной ферментативной активностью, объясняющей более мягкий фенотип [11]. Генетическое те- стирование не только подтверждает диагноз, но и позво- ляет провести скрининг родственников, что особенно важ- но в семьях с аутосомно-рецессивным наследованием [11].

## ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Без адекватного лечения ДЛКЛ прогрессирует, при- вода к фиброзу печени, циррозу и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений за счет накопления ли- пидов в сосудистых стенках [3]. У пациентки наблюдалось ухудшение клинического состояния, включая нарастание размеров печени и селезенки, усиление дислипидемии и цитолитического синдрома. Эластография печени выяви- ла прогрессирование стеатоза до стадии S3 и умеренный фиброз (F2), что свидетельствует о значительном повреж- дении паренхимы [4]. Эхокардиографические изменения, такие как фрагментарное уплотнение створок аортально- го клапана и утолщение краев митрального клапана, ука- зывают на ранние признаки атеросклеротического про- цесса, что согласуется с данными о роли ДЛКЛ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Семейный анам- нез пациентки, включающий ишемическую болезнь сер- дца у отца и гиперхолестеринемия у бабушки, подчерки- вает необходимость оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДЛКЛ и их родственников.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) с использо- ванием себелипазы альфа является стандартом лечения ДЛКЛ, демонстрируя значительное улучшение липидного профиля, уменьшение органомегалии и повышение выживаемости как при болезни Вольмана, так и при БНЭХ [12–14]. В дан- ном случае ФЗТ не была начата, поскольку препарат пока отсутствует в национальном реестре лекарственных средств страны проживания пациентки, тогда как в ряде других го- сударств, включая Россию, он уже включен в клиническую практику. Пациентка получала лишь симптоматическое ле- чение: диетотерапию, урсодезоксихолевую кислоту и эзе- тимиб (10 мг/сут), которое не оказало значимого влияния на течение заболевания: продолжается прогрессирование стеатоза и фиброза печени. Планируемое введение себе- липазы альфа потенциально способно замедлить или обра- тить развитие заболевания [15], что подчеркивает необхо- димость устранения региональных барьеров доступа к ФЗТ, особенно в странах с ограниченными ресурсами.

## СЕМЕЙНЫЙ СКРИНИНГ И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ

Учитывая аутосомно-рецессивный характер ДЛКЛ, се- мейный скрининг является важным компонентом управ- ления заболеванием. В данном случае семейный анам- нез, включающий ишемическую болезнь сердца у отца и гиперхолестеринемия у бабушки, может указывать на носительство мутаций в гене *LIPA*, хотя тестирование род- ственников не было описано [3]. Скрининг родственников первого порядка, включая старшего брата пациентки, по- зволит выявить носителей или других больных, что имеет значение для генетического консультирования и плани- рования семьи [9].

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для дифференциальной диагностики ДЛКЛ необходим систематический подход, исключающий другие причины гепатоспленомегалии, дислипидемии и поражения пече- ни. ДЛКЛ следует подозревать у пациентов с необъясни- мой гепатоспленомегалией, стойким повышением транса- миназ и дислипидемией, особенно при отсутствии ответа на стандартную терапию НАЖБП, герпетической патоло- гии [8, 16–18]. Ниже представлен алгоритм дифференци- альной диагностики, разработанный для практического применения (табл. 2).

## ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Дальнейшие исследования должны быть направлены на оптимизацию диагностических алгоритмов, включая внедрение скрининга новорожденных на ДЛКЛ в регио- нах с высокой частотой носительства мутаций *LIPA*. Также требуется изучение долгосрочных эффектов ФЗТ и раз- работка альтернативных терапевтических подходов, та- ких как генная терапия [4, 19, 20].

- **Таблица 2.** Алгоритм дифференциальной диагностики дефицита лизосомной кислой липазы
- **Table 2.** Algorithm for differential diagnosis of lysosomal acid lipase deficiency

Шаг	Действие	Методы
1. Исходная оценка	Сбор анамнеза, физикальное обследование, выявление гепатоспленомегалии, дислипидемии, повышения трансаминаз	Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ), липидный профиль, коагулограмма
2. Исключение инфекций	Проверка на вирусные, бактериальные и паразитарные инфекции	Серологические исследования: HAV, HBV, HCV, EBV, CMV; ПЦР исследования при необходимости
3. Исключение гематологических заболеваний	Оценка на лейкомию, лимфому, гемолитические анемии	Пункция костного мозга при наличии цитопений или лимфаденопатии
4. Исключение аутоиммунных поражений печени	Проверка на аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит	Антиядерные антитела (ANA), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA), антитела к микросомальной фракции печени (anti-LKM), антимиохондриальные антитела (AMA), уровень IgG общий
5. Исключение болезни Вильсона	Оценка метаболизма меди	Уровень церулоплазмينا, 24-часовая экскреция меди с мочой, осмотр офтальмолога (кольца Kayser-Fleischer), биопсия печени при необходимости
6. Исключение дефицита альфа-1-антитрипсина	Проверка уровня и фенотипа альфа-1-антитрипсина	Уровень альфа-1-антитрипсина в сыворотке, генетический анализ
7. Исключение наследственного гемохроматоза	Оценка метаболизма железа	Уровень ферритина, насыщение трансферрина, анализ мутаций HFE-гена
8. Исключение болезней накопления	Проверка на болезни Гоше, Ниманна-Пика А/В, Помпе, Краббе, мукополисахаридоз I типа, дефицит лизосомной болезни накопления (ДЛКЛ)	Активность бета-глюкозидазы, кислой сфингомиелиназы, альфа-глюкозидазы, галактоцереброзидазы; анализ гликозаминогликанов в моче, активность лизосомной кислой липазы в сухих пятнах крови
9. Исключение митохондриальных гепатопатий	Оценка митохондриальной функции	Уровень лактата, плазменные аминокислоты, органические кислоты в моче, биопсия мышц или печени при необходимости, генетический анализ ядерной / митохондриальной ДНК
10. Исключение расстройств цикла мочевины	Проверка на дефицит орнитинтранскарбамиллазы	Уровень аммиака, плазменные аминокислоты, оротовая кислота в моче, генетический анализ гена OTC
11. Исключение других метаболических расстройств	При наличии синдрома холестаза проверка на первичные нарушения синтеза желчных кислот, внутрипеченочный семейный холестаз	Уровень желчных кислот в сыворотке, генетический анализ на PFIC1, PFIC2 и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данного клинического случая подчеркивает сложность диагностики ДЛКЛ и необходимость систематического подхода к дифференциальной диагностике. Предложенный алгоритм позволяет клиницистам эффективно исключать другие причины гепатоспленомегалии и дислипидемии, направляя диагностический поиск

к подтверждению ДЛКЛ. Повышение осведомленности, доступность специфических тестов и своевременное начало ФЗТ являются ключевыми факторами для улучшения исходов у пациентов с этим прогрессирующим, но поддающимся лечению заболеванием.



Поступила / Received 10.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2025  
Принята в печать / Accepted 27.06.2025

## Список литературы / References

- Burton BK, Deegan PB, Enns GM, Guardamagna O, Horsten S, Hovingh K et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):619–625. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000935>.
- Bernstein DL, Lobritto S, Luga A, Remotti H, Schiano T, Fiel MI, Balwani M. Lysosomal acid lipase deficiency allograft recurrence and liver failure—clinical outcomes of 18 liver transplantation patients. *Mol Genet Metab.* 2018;124(1):11–19. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.03.010>.
- Besler KJ, Blanchard V, Francis GA. Lysosomal acid lipase deficiency: a rare inherited dyslipidemia but potential ubiquitous factor in the development of atherosclerosis and fatty liver disease. *Front Genet.* 2022;13:1013266. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1013266>.
- Korbelius M, Kuentzel KB, Bradic I, Vujic N, Kratky D. Recent insights into lysosomal acid lipase deficiency. *Trends Mol Med.* 2023;29(6):425–438. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2023.03.001>.
- Reiner Ž, Guardamagna O, Nair D, Soran H, Hovingh K, Bertolini S et al. Lysosomal acid lipase deficiency—an under-recognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. *Atherosclerosis.* 2014;235(1):21–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.003>.
- Sheth S, Toth PP, Baum SJ, Aggarwal M. Distinguishing lysosomal acid lipase deficiency from familial hypercholesterolemia. *JACC Case Rep.* 2023;24:102023. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2023.102023>.
- Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F, Wilson DP. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int.* 2023;43(7):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/liv.15620>.
- Witeck CR, Schmitz AC, de Oliveira JMD, Porporatti AL, Canto GDL, de Souza Pires MM. Lysosomal acid lipase deficiency in pediatric patients: a scoping review. *J de Pediatria.* 2022;98(1):4–14. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.03.003>.

9. Himes RW, Barlow SE, Bove K, Quintanilla NM, Sheridan R, Kohli R. Lysosomal acid lipase deficiency unmasked in two children with nonalcoholic fatty liver disease. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160214. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0214>.
10. Gómez-Nájera M, Barajas-Medina H, Gallegos-Rivas MC, Mendez-Sashida P, Goss KA, Sims KB et al. New diagnostic method for lysosomal acid lipase deficiency and the need to recognize its manifestation in infants (Wolman disease). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(3):e22-e24. <https://doi.org/10.1097/mpg.000000000000175>.
11. Mashima R, Takada S. Lysosomal acid lipase deficiency: Genetics, screening, and preclinical study. *Int J Mol Sci*. 2022;23(24):15549. <https://doi.org/10.3390/ijms232415549>.
12. Burton BK, Sanchez AC, Kostyleva M, Martins AM, Marulkar S, Abel F, Baric I. Long-term sebelipase alfa treatment in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;74(6):757–764. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003452>.
13. Burton BK, Feillet F, Furuya KN, Marulkar S, Balwani M. Sebelipase alfa in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency: Final results of the ARISE study. *J Hepatol*. 2022;76(3):577–587. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.10.026>.
14. de Castro MJ, Jones SA, de Las Heras J, Sanches-Pintos P, Couce ML, Colon C et al. Twice weekly dosing with Sebelipase alfa (Kanuma®) rescues severely ill infants with Wolman disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):244. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03219-5>.
15. de Las Heras J, Almohalla C, Blasco-Alonso J, Bourbon M, Couce ML, de Castro Lopez MJ et al. Practical Recommendations for the Diagnosis and Management of Lysosomal Acid Lipase Deficiency with a Focus on Wolman Disease. *Nutrients*. 2024;16(24):4309. <https://doi.org/10.3390/nu16244309>.
16. Nedelcu C, Dijmarescu I, Patrascoiu M, Oprescu I, Pacurar D. Lysosomal Acid Lipase Deficiency: A Report of Two Cases and a Review of the Literature. *Cureus*. 2024;16(11):e73299. <https://doi.org/10.7759/cureus.73299>.
17. Анисимова ИВ, Албегова МБ, Багаева МЭ, Байдакова ГВ, Баранов АА, Вшакмадзе НД и др. Клинические рекомендации по ведению детей с дефицитом лизосомной кислой липазы. *Педиатрическая фармакология*. 2023;20(4):337–354. <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>.
18. Anisimova IV, Albegova MB, Bagaeva ME, Baidakova GV, Baranov AA, Vashakmadze ND et al. Clinical guidelines for the management of children with lysosomal acid lipase deficiency. *Pediatric Pharmacology*. 2023;20(4):337–354. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v20i4.2602>.
19. Грешнякова ВА, Горячева ЛГ, Макаревская НЮ. Дефицит лизосомной кислой липазы в практике врача-инфекциониста: клинические наблюдения. *РМЖ*. 2022;(5):40–45. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit\\_lizosomnoy\\_kisloy\\_lipazy\\_v\\_praktike\\_vracha-infekcionista\\_klinicheskie\\_nablyudeniya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy_v_praktike_vracha-infekcionista_klinicheskie_nablyudeniya/).
20. Greshnyakova VA, Goryacheva LG, Makarevskaya NYu. Lysosomal acid lipase deficiency in the practice of an infectious disease doctor: clinical cases. *RMJ*. 2022;(5):40–45. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit\\_lizosomnoy\\_kisloy\\_lipazy\\_v\\_praktike\\_vracha-infekcionista\\_klinicheskie\\_nablyudeniya/](https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Deficit_lizosomnoy_kisloy_lipazy_v_praktike_vracha-infekcionista_klinicheskie_nablyudeniya/).
21. Laurent M, Harb R, Jenny C, Oustelandt J, Jimenez S, Cosette J et al. Rescue of lysosomal acid lipase deficiency in mice by rAAV8 liver gene transfer. *Commun Med*. 2025;5(1):110. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00816-8>.
22. Lam P, Zygmunt DA, Ashbrook A, Yan C, Du H, Martin PT. Liver-directed aav gene therapy normalizes disease symptoms and provides cross-correction in a model of lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Ther*. 2024;32(12):4272–4284. <https://doi.org/10.1016/j.yth.2024.10.022>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Написание текста – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Сбор и обработка материала – С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Редактирование – И.Н. Захарова, С.Н. Борзакова, М.В. Ежов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина, М.В. Ежов

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Manuscript writing – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Data collection and processing – Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina

Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Manuscript editing – Irina N. Zakharova, Svetlana N. Borzakova, Marat V. Ezhov

Final approval of the manuscript – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina, Marat V. Ezhov

#### 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; [Pshenichnikovaii@rmapo.ru](mailto:Pshenichnikovaii@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](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

**Борзакова Светлана Николаевна**, 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; заведующий организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

**Мирошина Александра Владимировна**, руководитель организационно-аналитического отдела, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; аналитик организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

**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](mailto: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 Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Pediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Pshenichnikovaii@rmapo.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

**Svetlana N. Borzakova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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; Head, Organisational-Methodological Department for Pediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Pediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

**Aleksandra V. Miroshina**, Head, Organisational-Analytical Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Analyst, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

**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

# Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребенка

И.В. Бережная<sup>1,2✉</sup>, berezhnaya-irina26@yandex.ru, И.Н. Захарова<sup>1</sup>, А.Т. Камилова<sup>3</sup>, З.Б. Гофурова<sup>3</sup>, Х.Т. Убайходжаева<sup>3</sup>, А.Ш. Тожибоев<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

## Резюме

Эозинофильный эзофагит – редкое хроническое воспалительное заболевание пищевода, внесенное в список орфанных и редких заболеваний МЗ РФ в 2024 г. В последние годы заболевание приобретает все большую значимость в клинической практике, особенно в педиатрии, т. к. его распространенность стремительно растет во всем мире. По данным литературы, эозинофильный эзофагит связан с аллергическими заболеваниями, такими как пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит, и представляет собой существенное клиническое и диагностическое затруднение из-за сходства симптомов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Такие малоспецифичные симптомы, как срыгивания, тошнота и рвота, боли в животе во время еды наблюдаются у детей раннего возраста, жалобы на дисфагию отмечены у детей старшего возраста. Диагностика эозинофильного эзофагита – достаточно сложная задача из-за отсутствия специфических симптомов и маркеров, а также необходимости инвазивного подтверждения через эндоскопию и биопсию. Это приводит к частым случаям недооценки или запоздалой постановке диагноза, что, в свою очередь, может ухудшать прогноз и качество жизни пациентов. В статье приводятся клинические случаи эозинофильного эзофагита у детей младшего возраста с оценкой признаков, диагностическим поиском и принципами выбора терапии.

**Ключевые слова:** дети, эозинофильные заболевания желудочно-кишечного тракта, дисфагия, эозинофильный эзофагит, терапия

**Для цитирования:** Бережная ИВ, Захарова ИН, Камилова АТ, Гофурова ЗБ, Убайходжаева ХТ, Тожибоев АШ. Клинический случай эозинофильного эзофагита у ребенка. *Медицинский совет.* 2025;19(11):178–187. <https://doi.org/10.21518/ms2025-210>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## A clinical case of eosinophilic esophagitis in a child

Irina V. Berezhnaya<sup>1,2✉</sup>, berezhnaya-irina26@yandex.ru, Irina N. Zakharova<sup>1</sup>, Altinoy T. Kamilova<sup>3</sup>, Zilola B. Gofurova<sup>3</sup>, Khilola T. Ubaykhodzhaeva<sup>3</sup>, Abdulaziz Sh. Tojiboev<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Passage, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

## Abstract

Eosinophilic esophagitis is a rare chronic inflammatory disease of the esophagus, which is entered into the list of orphan and rare diseases of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2024. In recent years, the disease has become increasingly important in clinical practice, especially in pediatrics, as its prevalence is rapidly growing throughout the world. It is reported that eosinophilic esophagitis is associated with allergic diseases such as food allergy, atopic dermatitis, bronchial asthma and allergic rhinitis, and represents a significant clinical and diagnostic challenge due to the similarity of symptoms with gastroesophageal reflux disease. Such non-specific symptoms as regurgitation, nausea and vomiting, abdominal pain while eating are observed in young children, and complaints of dysphagia are registered in older children. It is quite difficult to diagnose eosinophilic esophagitis due to the lack of specific symptoms and markers, as well as the need for invasive diagnosis confirmation using endoscopy and biopsy examinations. This results in frequent cases of understaging or late diagnosis, which, in turn, can worsen the prognosis and patient's quality of life. The article presents clinical cases of eosinophilic esophagitis in young children, assessment of symptoms, diagnostic search, and principles of therapy choice.

**Keywords:** children, eosinophilic gastrointestinal diseases, dysphagia, eosinophilic esophagitis, therapy

**For citation:** Berezhnaya IV, Zakharova IN, Kamilova AT, Gofurova ZB, Ubaykhodzhaeva KT, Tojiboev ASH. A clinical case of eosinophilic esophagitis in a child. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):178–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-210>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это редкое хроническое воспалительное заболевание пищевода, внесенное в список орфанных и редких заболеваний МЗ РФ в 2024 г. Заболевание характеризуется тканевой инфильтрацией слизистой оболочки пищевода эозинофилами, часто с дегрануляцией эозинофилов, и приводит к ремоделированию органа с нарушением функции. В последние годы заболевание приобретает все большую значимость в клинической практике, особенно в педиатрии, т. к. его распространенность стремительно растет во всем мире. Известно, что патогенез ЭоЭ связан с формированием стенозов и стриктур пищевода при длительном течении заболевания и отсутствии лечения [1, 2]. По данным литературы, ЭоЭ связан с аллергическими заболеваниями, такими как пищевая аллергия, атопический дерматит, бронхиальная астма и аллергический ринит, и представляет собой существенное клиническое и диагностическое затруднение из-за сходства симптомов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [3, 4]. Такие малоспецифичные симптомы, как срыгивания, тошнота и рвота, боли в животе во время еды наблюдаются у детей раннего возраста, жалобы на дисфагию отмечены у детей старшего возраста [5]. Несмотря на множество проведенных исследований, диагностика ЭоЭ остается сложной задачей из-за отсутствия специфических симптомов и маркеров, а также необходимости инвазивного подтверждения через эндоскопию и биопсию. Это приводит к частым случаям недооценки или запоздалой постановки диагноза, что, в свою очередь, может ухудшать прогноз и качество жизни пациентов [4].

*Эозинофильные повреждения органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)* описаны около 100 лет назад, однако, значимый интерес к ним наблюдается последние 10 лет. Наиболее изучен вариант эозинофильного повреждения пищевода у взрослых и детей. Для ЭоЭ общеприняты критерии диагностики с обязательным соблюдением двух пунктов: инфильтрацией эозинофилами стенки пищевода более 15 в поле зрения и дисфагией. Однако, когда патологическое состояние возникает у детей младшего возраста, невозможно говорить о симптоме дисфагии. Часто у малышей мы наблюдаем отказ от еды после первого глотка при сохранении чувства голода, слюнотечение, сглатывание и кашель. Дети с 2–3 лет предпочитают жидкую теплую пищу и отказываются от твердой пищи.

В последние 5 лет на клинической базе кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (заведующий кафедрой – профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ И.Н. Захарова) в ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой» ДЗ г. Москвы (главный врач – профессор, д.м.н. И.М. Османов) создан внутренний регистр пациентов с эозинофильными заболеваниями ЖКТ. По данным наших наблюдений, ЭоЭ выявлен у 32,5% детей, обратившихся с диагнозом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). При проведении полного эндоскопического обследования визуальные

изменения, характерные для ЭоЭ, отмечены примерно у 68% пациентов, у остальных в 12,5% выявлены изменения катарального эзофагита без типичных эндоскопических признаков, у 19,5% внешних визуальных признаков повреждения слизистой пищевода не выявлено. По данным исследований в азиатской популяции показано, что визуальные изменения слизистой пищевода отсутствуют в 18–40% случаев [6]. На данный момент в центре эозинофильных заболеваний ЖКТ наблюдается 212 детей от 1 мес. до 17,5 года с верифицированным морфологически ЭоЭ. По данным эпидемиологических исследований, чаще ЭоЭ отмечен у городских жителей белой расы и реже у азиатов. Однако каких-либо глобальных исследований в мире не проводилось. Так, по данным систематического обзора и метаанализа 2023 г., включившего более 288 млн участников и 147 668 пациентов с ЭоЭ из 15 стран на 5 континентах, показано, что глобальная объединенная заболеваемость ЭоЭ составила 5,31 случая на 100 000 человеко-лет, а глобальная объединенная распространенность составила 40,04 случая на 100 000 человеко-лет [7]. Объединенная распространенность ЭоЭ постепенно увеличивалась с 1976 по 2022 г., данные показали с 1976 по 2001 – 3,67–12,69 (в среднем 8,18), а уже с 2017 по 2022 – 39,66–109,19 (в среднем 74,42) случаев на 100 000 человеко-лет, т. е. рост в 9 раз. Заболеваемость и распространенность ЭоЭ сильно различаются по регионам, что может быть следствием недостаточной диагностики.

В данной статье рассматриваются 2 клинических наблюдения у детей дошкольного возраста из разных регионов мира и разных этнических групп.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

Мальчик Ш. 5,5 года – первый случай диагностики в Узбекистане.

*Жалобы при поступлении:* со слов матери, у ребенка с 3-летнего возраста отмечается периодически возникающая рвота, преимущественно после приема пищи, вздутие живота и запор. Эпизоды рвоты случаются сразу после еды либо через несколько часов. В ряде случаев рвота наблюдается в утреннее время.

*Анамнез заболевания.* Запоры у ребенка наблюдаются с 1,5 лет (стул 1 раз в 3 дня с использованием глицериновых суппозиториев, иногда самостоятельно).

В возрасте 3 лет у ребенка возникали эпизоды рвоты и диареи, продолжавшиеся около 5 дней. После этого был проведен курс лечения, какие препараты использовались, не удалось установить, мама пациента не смогла вспомнить. На фоне лечения наблюдалось улучшение в течение 6 мес.

С 3,5 лет у ребенка вновь появились эпизоды рвоты, частота которых постепенно увеличивалась с 1 до 2–3 раз в день. Рвота возникает преимущественно после приема пищи: сразу, через несколько часов или в утреннее время. Ребенок, по словам матери, не всегда ощущает чувство насыщения, может переедать, что приводит к рвоте. Иногда симптомы временно исчезают на срок до 1 нед. Мать

самостоятельно давала различные препараты, включая панкреатин, *Bacillus clausii*, *Saccharomyces boulardii*, без существенного эффекта.

Учитывая длительность моторных нарушений ЖКТ, отсутствие эффекта на симптоматическую терапию и отрицательные анализы кала на инвазивные и вирусные кишечные инфекции, амбулаторно проводилось тестирование на целиакию: антитела к тканевой трансглутаминазе IgA – 4,41 (норма 0–20 Ед/мл), антитела к трансглутаминазе IgG – 5,93 (норма 0–10 Ед/мл), суммарные иммуноглобулины А (IgA) – 1,92 (норма 0,4–2,8 мг/мл). На момент обращения рацион не имел пищевых ограничений. Данные исследований позволили исключить диагноз глютеновой энтеропатии (целиакии).

### Анамнез жизни

**Ранний анамнез.** Мальчик родился от первой беременности, первых родов. Беременность протекала без осложнений. Роды физиологичные, доношенные. Масса тела при рождении – 3700 г. Большой родничок закрывался с задержкой – к 4 годам.

С 3,5 лет отмечается постоянная заложенность носа, сохраняющаяся на протяжении 1,5 лет, периодически наблюдаются отеки слизистой носа.

С 4 лет у ребенка появилась сыпь на коже в виде уртикарных высыпаний. Для купирования симптомов часто применяется диазолин. В семейном анамнезе у родителей диагностирована хроническая крапивница.

**Данные осмотра.** Пациент в сознании, активный, активно вступает в разговор. Кожа сухая, но тургор и эластичность сохранены; кожа быстро расправляется. Отеков на руках и ногах нет, периферические лимфатические узлы не увеличены. Аппетит хороший, кашель отсутствует. Ротовая полость чистая, имеются кариозные зубы (рис. 1). Зев не гиперемирован, язык слегка обложен. Голова имеет квадратную форму, что может быть связано с признаками рахита. В легких везикулярное дыхание, сердечные тоны ритмичные, шумы не прослушиваются. Живот овальной формы, немного увеличен, сосуды не видны. Живот

- **Рисунок 1.** Вид языка и зубов пациента Ш.
- **Figure 1.** Appearance of patient Sh's tongue and teeth



мягкий, безболезненный. Перистальтика кишечника сохранена, при пальпации отмечается тимпанический звук. Печень и селезенка не увеличены. Стул 1 раз в 3 дня, самостоятельный, без крови и слизи, тип 2–3 по Бристольской шкале. Диурез не нарушен. Вес 14 кг (-2СО), рост 94 см (-3СО), ИМТ 15,8 кг/м<sup>2</sup> (-1СО). Данные лабораторных обследований представлены в табл. 1, 2.

- **Таблица 1.** Клинический анализ крови
- **Table 1.** Complete blood count

Показатели	Результат	Норма	Единицы измерения
Гемоглобин (Hb)	<b>102</b>	130–160	г/л
Эритроциты	<b>3,7</b>	4,0–5,0	10 <sup>12</sup> /л
Цветовой показатель	<b>0,82</b>	0,85–1,01	ед
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	<b>27,3</b>	30–35	пг
Гематокрит (HCT)	<b>28,9</b>	35–49	%
Тромбоциты (PLT)	<b>355</b>	180–320	10 <sup>9</sup> /л
Лейкоциты (WBC)	6,4	4,0–9,0	10 <sup>9</sup> /л
Эозинофилы	2,5 (160*10 <sup>9</sup> /л)	0,5–5 150–350	% *10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	53,0	19–37	%
Лимфоциты	44,5	47–72	%
СОЭ	6	2–10	мм/ч

- **Таблица 2.** Биохимический анализ крови
- **Table 2.** Biochemical blood test

Показатели	Результат	Норма
Общий белок, г/л	<b>63↓</b>	>3 лет 66–85
Альбумин, г/л	43	35–55
Холестерин, ммоль/л	3,6	<5,2
Глюкоза, ммоль/л	5,0	3,2–6,1
Мочевина, ммоль/л	7,8	2,5–8,3
Креатинин, ммоль/л	<b>36↓</b>	44–115
АЛТ, Ед/д	20	<40
АСТ, Ед/д	<b>40↑</b>	<35
ЛДГ, Ед/д	253	225–450
ГГТ, Ед/д	12	11–61
Билирубин, мкмоль/л		
общий	9,7	3,4–20,5
прямой	3,7	0,86–5,3
Альфа амилаза, Ед/д	<b>93</b>	30–90
Щелочная фосфатаза, Ед/д	169	<15лет <644

В клиническом анализе крови обращает на себя внимание отсутствие периферической эозинофилии. Хотя в клинических рекомендациях по диагностике и терапии ЭоЭ взрослой популяции показано, что периферическая эозинофилия встречается в 30–80% больных ЭоЭ с абсолютной корреляцией с тяжестью и активностью процесса в пищеводе [8]. По собственным наблюдениям частота периферической эозинофилии отмечена не более 10% у пациентов с ЭоЭ и прямой корреляции между активностью процесса в пищеводе не наблюдалось.

По данным биохимического анализа крови отмечено умеренное снижение общего белка и креатинина, что с высокой вероятностью связано с высоким катаболизмом и недостаточным поступлением с пищей.

**Рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с контрастированием.** На рентгенокопии при пассаже контраста по верхним отделам ЖКТ в прямой проекции выявлена активная перистальтическая волна по всему пищеводу. На уровне грудных позвонков ТН3–ТН5 отмечен участок сужения пищевода диаметром до 0,5 см и протяженностью 1,3 см. Заключение: «Рентген-картина сужения верхней трети пищевода. Гастрит» (рис. 2).

**Ирригография.** Заключение: «Рентген-признаки долихосигмы. Синдром Пайра» (рис. 3).

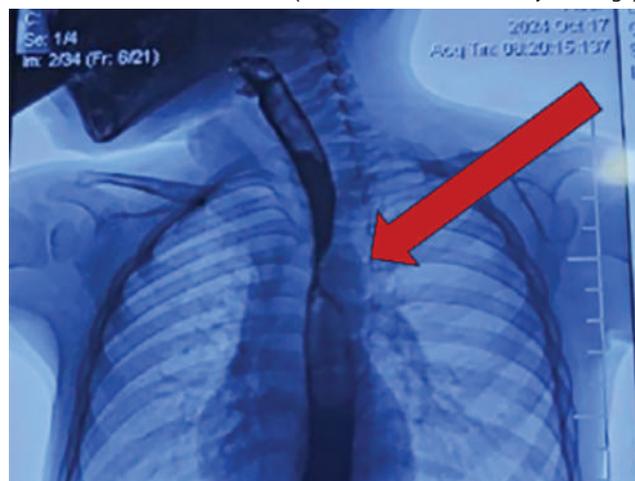
Результаты проведенного рентгенологического обследования верхних отделов ЖКТ показывают нарушение пассажа в пищеводе на фоне сужения пищевода в верхней трети. Для дальнейшей диагностики необходимо проведение эндоскопического обследования с биопсией и морфологической оценкой тканей. Данные ирригографии показали наличие особенностей развития толстой кишки без нарушения пассажа, что не объясняет стойких запоров. По литературным данным, хронические запоры у детей до 8 лет, связанные с пищевой аллергией к белку коровьего молока, выявляются с частотой от 28 до 78% [9]. Основываясь на данных анамнеза и полученных результатов рентгеноконтрастного обследования толстой кишки, можно утверждать, что причиной запоров является пищевая аллергия.

**Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС).** ЭФГДС показала диффузный катаральный гастрит (рис. 4). Эрозивный эзофагит 2 – степень по классификации М. Савари и Г. Миллер. Недостаточность кардиального жома 1-й степени. Согласно современным представлениям, только эндоскопическое исследование пищевода не может служить критерием установления диагноза ЭоЭ без результатов, полученных при гистологическом исследовании биоптатов [10, 11].

**Гистологические результаты.** Небольшой фрагмент слизистой пищевода состоит из хорошо дифференцированного многослойного плоского эпителия, имеет выраженную реактивную гиперплазию базальной зоны с повышенным количеством эозинофилов. Заключение: «эозинофильный эзофагит (ICD-10: K20.0 – eosinophilic esophagitis)» (рис. 5). Эозинофилы имеют плотное распределение, идентифицировано несколько эозинофильных микроабсцессов, плотность эозинофильной инфильтрации >40 эозинофилов в одном поле зрения при большом увеличении, что соответствует ЭоЭ.

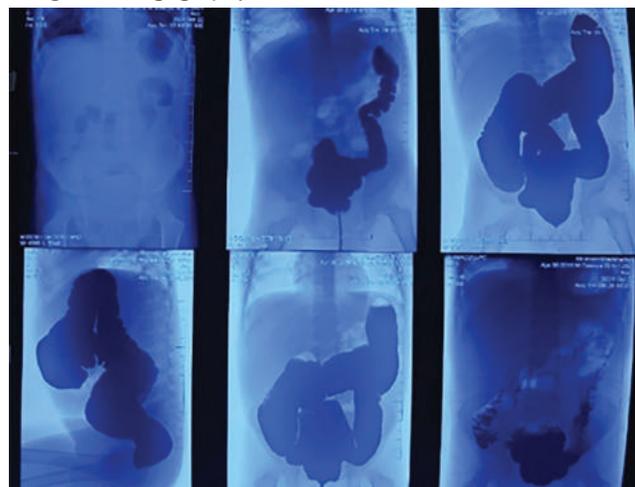
● **Рисунок 2.** Картина сужения пищевода на уровне грудных позвонков ТН3–ТН5 (данные рентгеноскопии с контрастированием)

● **Figure 2.** View of the esophageal stenosis at the level of ТН3–ТН5 thoracic vertebra (contrast-enhanced X-ray findings)



● **Рисунок 3.** Ирригография

● **Figure 3.** Irrigography

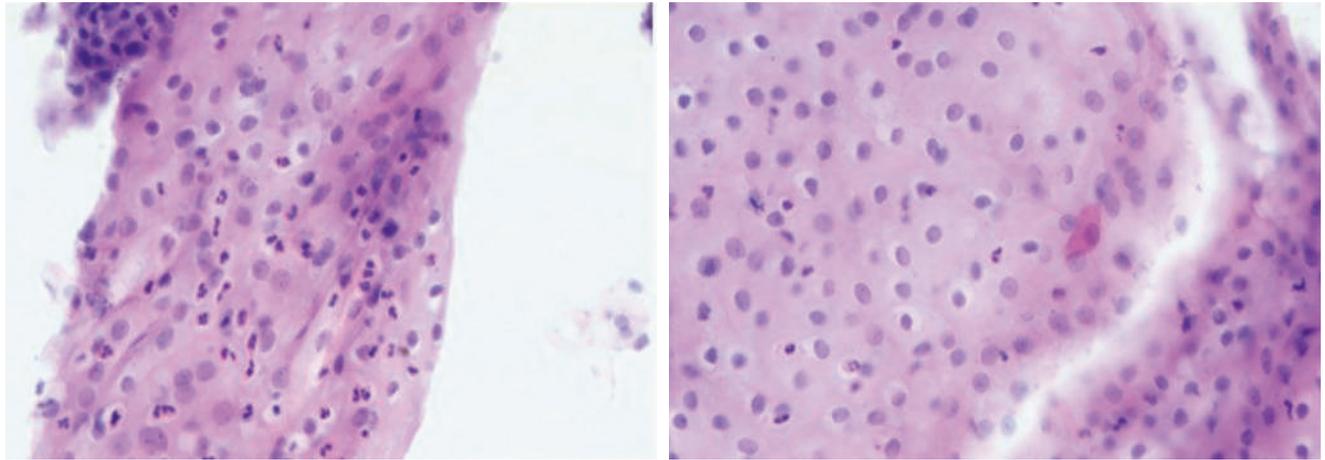


● **Рисунок 4.** Эндоскопическая картина верхней трети пищевода с признаками острого воспаления, эрозиями и фибринозными наложениями

● **Figure 4.** Endoscopic view of the upper third of the esophagus showing acute inflammation, erosions and fibrinous deposits



- **Рисунок 5.** Плотность эозинофильной инфильтрации в биопсийном материале
- **Figure 5.** Density of eosinophilic infiltration in biopsy specimens



**Аллергодиагностика.** Иммуноглобулин (IgE) > 3200,0 Ед/мл (норма до 100). Увеличение уровня IgE может быть связано с наличием ЭоЭ, особенно у детей с аллергическими состояниями. ЭоЭ часто наблюдается у пациентов с atopическими расстройствами, такими как астма и аллергический ринит, где IgE играет ключевую роль в воспалительных процессах. В 2018 г. проведено исследование первичной когорты родов из 130 435 детей, где определили естественные истории atopического дерматита (АтД), IgE-опосредованной пищевой аллергии (IgE-ПА), астмы, ЭоЭ и аллергического ринита (АР) у отдельных пациентов. Далее был проведен анализ случай-контроль, чтобы установить степень влияния существующих аллергических состояний на частоту последующей диагностики ЭоЭ. У 139 детей развился ЭоЭ в течение периода наблюдения (распространенность 0,11%) с пиковым возрастом ЭоЭ 2,6 года. Дебют АтД составил 3 мес., пищевая аллергия IgE опосредованная диагностирована у пациентов этой группы около 12 мес. жизни, бронхиальная астма с ранним развитием к 1,1 годам и аллергического ринита в 2,1 года. Наличие АтД, пищевой аллергии IgE опосредованной и бронхиальной астмы оказалось независимо и кумулятивно связано с последующей диагностикой ЭоЭ. Так, аллергический ринит связан с последующей диагностикой ЭоЭ, а наличие ЭоЭ было связано с последующей диагностикой аллергического ринита. Аллергические сопутствующие заболевания положительно связаны с развитием ЭоЭ, что позволило отнести данную форму заболевания к позднему проявлению аллергического марша [12].

В связи с полученными клинико-лабораторными и гистологическими данными проведена онлайн-консультация с сотрудниками кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ и центра эозинофильных заболеваний ЖКТ (г. Москва ДГКБ имени З.А. Башляевой), имеющими большой опыт ведения данной группы пациентов. В плане терапии выбрана тактика сочетания диетической коррекции (с исключением «золотой восьмерки» аллергенов) с ингибитором протонной помпы (ИПП) и приемом топического стероида в дозе 500 мкг 2 раза в сут. Доза выбрана в соответствии с последними

рекомендациями международных публикаций [13]. Существуют веские доказательства в пользу использования топических стероидов при ЭоЭ, доказано купирование симптомов у 71% и гистологическая ремиссия у 59% с резистентностью к ИПП. Комбинированная терапия топических стероидов с ИПП приводит к еще лучшим результатам [14]. По российским и международным рекомендациям будесонид является первой линией терапии ЭоЭ, однако, до настоящего времени нет формы выпуска для приема внутрь.

Основные препараты в терапии ЭоЭ:

- пероральный вязкий будесонид (суспензия будесонида), образованный из респул будесонида в сочетании с вязким связующим веществом,
- будесонид, диспергируемый во рту (таблетки), которые тают на языке перед проглатыванием,
- ингаляционный флутиказон, распыляемый в ротовую полость и проглатываемый [13].

E. Dellon et al. показали, что ингаляционные формы флутиказона дали положительный эффект только у 27% пациентов с ЭоЭ. Использование суспензии с будесонидом в дозе 1 мг в течение 8 нед. удалось достигнуть гистологической ремиссии в 64% [15]. В настоящее время нет сравнительных испытаний идеального вязкого связующего вещества для использования в образовании суспензии. Экспертное мнение рекомендует использовать препарат, соответствующий возрасту, который обычно представляет собой суспензию будесонида для детей младшего возраста и таблетки, диспергируемые во рту, для детей старшего возраста. Диспергируемые таблетки будесонида официально разрешены с 18 лет, в РФ на данный момент не зарегистрированы.

Важным фактором успешной терапии является длительная экспозиция топического стероида в пищеводе. Собственные разработки показали высокую эффективность использования будесонида на инновационном носителе (сироп агавы). Препарат должен быть принят в горизонтальном положении. Пациент проглатывает смесь будесонида с сиропом агавы, лежит 25–30 мин после приема, при этом нельзя пить во время экспозиции препарата.

В данном клиническом случае использованы инновационные разработки кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ – сироп агавы и стероид будесонид для ингаляций с приемом в определенной последовательности.

**Лечение.** Пациенту с первого дня был назначен ондансетрон, который применялся в течение 3 дней, однако терапевтического эффекта достигнуто не было. Далее был начат курс эзомепразола в дозировке 20 мг внутривенно. Уже к 3-му дню терапии наблюдалось снижение частоты эпизодов рвоты на 50%. Параллельно пациенту была назначена строгая гипоаллергенная диета, направленная на устранение потенциальных триггеров. С учетом клинической картины и предполагаемой природы заболевания была начата терапия преднизолоном в дозировке 0,5 мг внутривенно 1 раз в сут. на протяжении 5 дней с последующим переводом на таблетированную форму в дозе 1 мг/кг массы тела. На фоне данного лечения рвота полностью прекратилась. Пациент был выписан домой на фоне стабильного состояния, продолжая терапию преднизолоном в таблетках (1 мг/кг массы тела) продолжительностью 9 нед. Через месяц была назначена терапия сиропом агавы в дозировке 7 мл, в который добавляли будесонид (500 мкг). Препарат рекомендовалось принимать в положении лежа 2 раза в день, что способствовало максимальному терапевтическому эффекту за счет оптимального распределения препарата по слизистой оболочке пищевода. При контрольном наблюдении через 2 мес. в амбулаторных условиях пациент жалоб на рвоту не предъявлял.

**Катамнез.** В течение 60 дней от момента начала комплексной терапии выражено улучшение состояния, клинически нет рвоты и кашля, нормализовался аппетит, стул, прибавил в массу. Однако мама самостоятельно ввела в питание сливочное масло, а затем 2–3 раза в неделю – кефир. Уже на ранних этапах изменения рациона у ребенка появились эпизоды рвоты с нарастанием до кофейной гущи с падением уровня гемоглобина. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, получил курс ИПП, на фоне чего некоторое улучшение самочувствия. Но рвота продолжалась, в связи с чем ребенок повторно госпитализирован в Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии МЗРУз г. Ташкента. Через 3 мес. от момента диагностики ЭоЭ и нарушения диеты – 13,5 кг (-2 CO) минус 500 г, рост – 95 см (-3 CO) + 1 см, ИМТ – в норме. Даже при нарушении диеты отмечено значительное снижение уровня общего IgE в 6 раз (с 3200 до 552,0 U/ml).

По сравнению с первым ЭГДС отмечаются положительные изменения в виде нормализации инсuffляции, уменьшилась гиперемия слизистой, нет эрозий, нет повышенной кровоточивости. Флебэктазий и сужений не выявлено, в сравнении с результатами первой ЭГДС: изменения слизистой верхней трети пищевода (рис. 4); контроль через 12 нед. на фоне нарушения диеты и приема топического стероида (рис. 6).

В терапии ЭоЭ исследования доказали, что комбинация терапии протонной помпой и элиминационной диеты может уменьшить тяжесть и прогрессирование ЭоЭ [16].

У ребенка сохраняется многократная рвота в течение дня, без примеси крови. Заподозрено внешнее сдавление пищевода (рис. 6) из-за близкого анатомического расположения аорты. В связи с этим проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости, которая не выявила патологию.

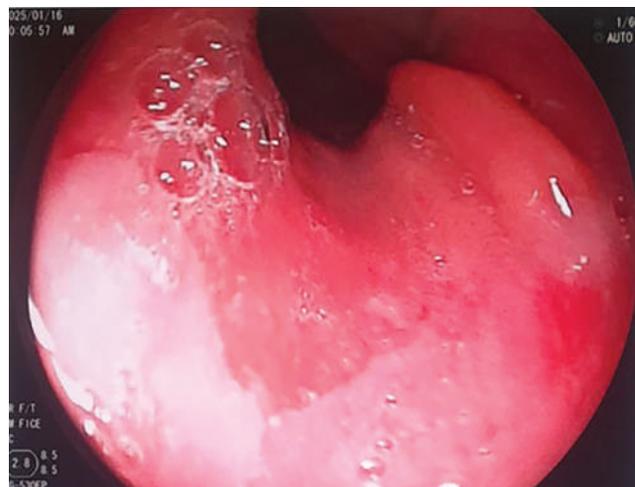
На фоне терапии ондансетроном и ИПП рвота продолжалась. На 3-й день госпитализации был назначен системный кортикостероид (преднизолон), на 4-й день гормонотерапии рвота прекратилась. С мамой проведена подробная беседа о необходимости соблюдения диеты в течение 12 мес. строго без отклонений. Белок коровьего молока является основным триггером у 60–80% детей с ЭоЭ. Даже небольшие дозы молочного белка могут провоцировать острое воспаление пищевода и постоянно поддерживать тканевую эозинофилию, повышая риски развития стриктур пищевода [17].

Пациенты с фиброзными изменениями нуждаются в длительном наблюдении для предотвращения дальнейших стриктур и прогрессирования болезни. Сравнение с литературными данными аналогичных случаев сужения описано в исследованиях, где средняя задержка в диагностике составляет 6 лет. Это подчеркивает важность повышения осведомленности и использования стандартных диагностических подходов, включая эндоскопию с биопсией ( $\geq 15$  эозинофилов в поле зрения), чтобы исключить другие заболевания, такие как ГЭРБ и аллергические гастроэнтеропатии [18]. Согласно последним данным, годовой риск формирования стриктуры у пациентов с недиагностированным ЭоЭ возрастает на 9%, что подчеркивает важность раннего вмешательства. Использование таких инструментов, как шкала I-SEE (Index of Severity for EoE), позволяет стандартизировать оценку тяжести заболевания на всех этапах лечения [3].

Диетотерапия является единственным методом лечения, воздействующим на причину заболевания: ее цель – выявить и исключить из рациона продукты, которые провоцируют и поддерживают заболевание [19]. Элементарные диеты превосходят все другие диетические и большинство медикаментозных стратегий, доступных

● **Рисунок 6.** Исследование через 12 недель

● **Figure 6.** 12-week examination



для достижения гистологической ремиссии ЭоЭ [20], но их применение в клинической практике ограничено.

Особенности вкуса элементной смеси могут ограничивать ее применение у детей старше года. В одном из проведенных исследований показано, что до 80% детей нуждались в установке назогастрального зонда [21]. Однако элементная диета может оказывать огромное влияние на психологическое состояние и социальную жизнь пациента [22], нарушение развития речи у маленьких детей из-за неразвитости лицевых мышц, вызванной исключительно жидкой диетой [23] и замедлить формирование навыков питания [24]. Еще одним противоречащим фактором является цена элементной смеси, особенно при использовании в виде монотерапии. Элементную диету целесообразно рекомендовать детям с тяжелыми симптомами, которые не поддаются другим методам лечения, или в качестве краткосрочного подхода для более быстрого достижения ремиссии [25]. Последние публикации 2024 г. показали, что применение только элементной диеты позволяет достичь гистологической ремиссии у 91% пациентов с ЭоЭ [1].

В данном клиническом случае выбран вариант эмпирической диеты. Дополнительное питание аминокислотной смесью для детей старше года до 600 мл в сут. Эмпирическая диета с исключением 6 продуктов состоит в том, чтобы избегать продуктов, которые чаще всего вызывают пищевую аллергию (белок коровьего молока, пшеница, яйца, соя, арахис, рыба / морепродукты). А.Ф. Kagalwalla et al. [26] доказали, что гистологическая ремиссия возникла у 74%, проходивших лечение по поводу ЭоЭ.

Редкость и особенности случая пациента с ЭоЭ, осложненным стриктурами, чаще всего имеют длительный анамнез болезни, что может свидетельствовать о запущенной форме с хроническим воспалением и фиброзом, как в данном случае. В представленном примере значительная эозинофилия (>40 клеток) на фоне стриктуры подтверждает активное воспаление и фиброзные изменения. Исследования показывают, что для оценки тяжести и риска стриктур может быть использована новая шкала I-SEE, учитывающая как воспалительные, так и фиброзные аспекты [3].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

Девочка С. 6 лет (Россия, г. Новосибирск) обследована в ДГКБ имени З.А. Башляевой г. Москвы.

**Жалобы:** повторные эпизоды рвоты после еды или между приемами пищи. Со слов мамы, рвоты стали отмечаться с возраста 1 года, вначале в виде кинетоза («морская болезнь»), далее рвоты не связаны с кинетозом. Мама стала отмечать рвоты после еды, связали это с переданием, однако, приступы стали нарастать, до 15–20 эпизодов в виде позывов как до, так и после еды, или между приемами пищи. Несколько госпитализаций при многократной рвоте с предполагаемым диагнозом «острый гастроэнтерит инфекционной этиологии». Патоген не выявлен, однако, развивался эксикоз 1–2-й степени. С возраста

3 лет мама отмечает недостаточную прибавку в массе, избирательный аппетит.

При объективном исследовании обращает на себя внимание стойкий периоральный и перианальный дерматит (рис. 7 А, В). Вес 19,5 кг, рост 128 см, ИМТ 11,9 кг/м<sup>2</sup>. Результаты лабораторных исследований крови представлены в табл. 3.

При обследовании у ребенка не выявлено маркеров острой фазы воспаления, биохимические показатели сыворотки крови (общий белок, креатинин, мочевины, сывороточное железо, ОЖСС, АСТ, АЛТ, ГГТ, общий билирубин, холестерин) в пределах возрастной нормы. Уровень общих иммуноглобулинов А, М, Е, G в пределах референсных значений.

**Рентгеноскопия верхних отделов ЖКТ с контрастированием.** Акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходим. Кардия смыкается своевременно и полностью. Желудок хорошего наполнения, натощак определяется небольшое количество жидкости между газовым пузырьком

- **Рисунок 7.** Перианальный дерматит и сыпь пятнисто-папулезная в области кожи ягодиц (А). Периоральный дерматит (В)
- **Figure 7.** Perianal dermatitis and maculopapular rash in the buttocks region (А). Perioral dermatitis (В)



и контрастом. Эвакуация из желудка своевременная, хороши порциями. Перистальтика 12-перстной кишки нормальная, данных за рефлюксы не выявлено. Продвижение содержимого по кишке хорошо выражено. При проведении водно-сифонной пробы заброса содержимого из желудка в пищевод не выявлено.

При проведении обследования у ребенка наблюдается несоответствие клинических проявлений и объективных методов обследования. Семейного отягощенного анамнеза по atopическим заболеваниям мама не отмечает. Для подтверждения диагноза пищевой аллергии к белкам коровьего молока проведена ультразвуковая диагностика верхних отделов ЖКТ с провокацией молочным белком. На кафедре педиатрии имени Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (заведующий кафедрой – профессор, д.м.н., заслуженный врач РФ И.Н. Захарова) совместно с кафедрой лучевой диагностики детского возраста (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор М.И. Пыков) разработана методика проведения ультразвуковой диагностики с молочной пробой и получен патент на изобретение (№2826976 23.10.2023 года «Способы выявления эозинофильного гастрита»). При проведении УЗИ желудка с молочной пробой выявлены множественные рефлюксы из желудка в пищевод, закончившиеся рвотой, при приеме всего 2 глотков молочного продукта. Стенка желудка до приема молочного продукта нормальной толщины не более 2 мм, после приема молока – утолщение стенки до 5 мм и стаз перистальтики, далее обратные волны (рис. 8 А, В).

Данная методика позволила доказать пищевую аллергию к белкам коровьего молока у ребенка 6 лет и доказать показания к проведению эндоскопического исследования с биопсией и морфологической оценкой.

ЭГДС: пищевод свободно проходим, слизистая розовая, несколько рыхлая, контактно не кровоточит. В желудке и 12-перстной кишке патологии не выявлено. Биоптаты взяты из всех отделов пищевода (6), желудка (2), 12-перстной кишки (2). По данным морфологического исследования в пищеводе выявлена эозинофильная инфильтрация от 3 до 25–40 в поле зрения с единичными эозинофилами в периоде дегрануляции. В желудке эозинофильная инфильтрация не превышала 5–7 в поле зрения, что недостаточно для диагностических критериев диагноза «эозинофильный гастрит». В остальных биоптатах патологических изменений не выявлено.

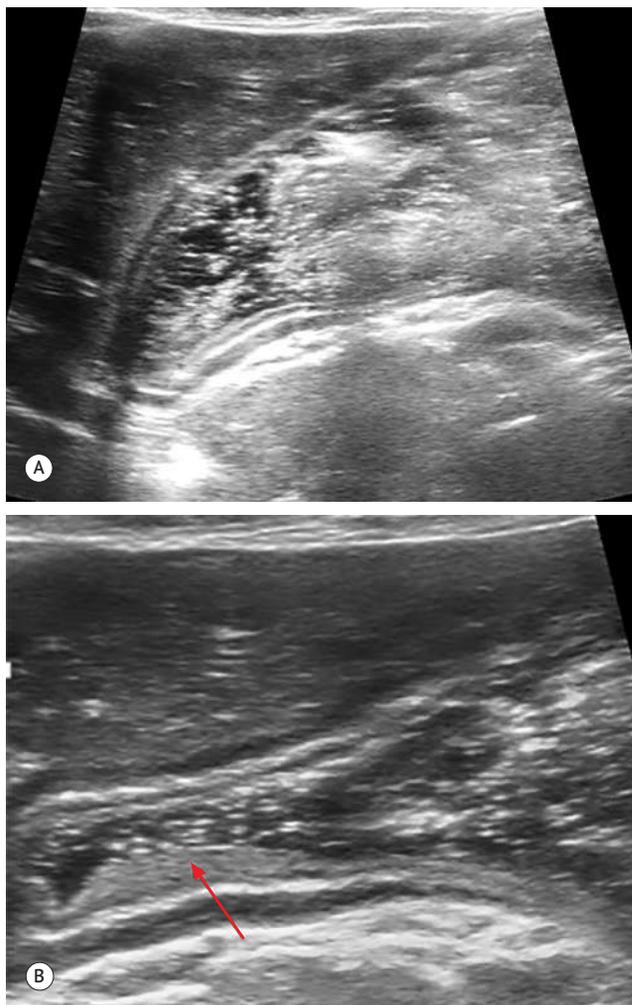
С мамой проведена подробная беседа о выявленных патологических состояниях, необходимости правильной терапии и строгого соблюдения диеты.

Ребенок на элиминационной диете в течение 4 мес., получила курс препаратов ИПП 8 нед., будесонид 500 мкг 3 раза в сут. на сиропе агавы 12 нед., далее поддерживающая терапия будесонид 500 мкг 1 раз в сут. на сиропе агавы по разработанной методике. Через 10 дней от начала строгой диеты и терапии мама отметила отсутствие позывов и приступов рвоты. Appetit налачился, за 4 мес. прибавила в весе 800 г, в росте 1 см. Лабораторные показатели в пределах норм.

● **Таблица 3.** Клинический анализ крови  
● **Table 3.** Complete blood count

Показатели	Результат	Норма	Единицы измерения
Гемоглобин (Hb)	127	130–160	г/л
Эритроциты	4,39	4,0–5,0	$10^{12}/л$
Цветовой показатель	0,86	0,85–1,01	ед
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH)	28,9	30–35	пг
Гематокрит (HCT)	36,7	35–49	%
Тромбоциты (PLT)	286	180–320	$10^9/л$
Лейкоциты (WBC)	3,9	4,0–9,0	$10^9/л$
Эозинофилы	3,2 ( $100 \cdot 10^9/л$ )	0,5–5 150–350	% $\cdot 10^9/л$
Нейтрофилы	46,7	19–37	%
Лимфоциты	42,4	47–72	%
СОЭ	6	2–10	мм/ч

● **Рисунок 8.** Стенка желудка до молочной пробы 2 мм (А), после молочной пробы утолщена до 5,5 мм (В)  
● **Figure 8.** Stomach wall before milk test is 2 mm (A), after milk test its thickness reached 5.5 mm (B)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эозинофильный эзофагит у детей представляет собой сложную диагностическую и терапевтическую задачу. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза, заболевание остается хроническим и требует постоянного наблюдения. Комбинация диетического подхода и лекарственной

терапии позволяет добиться контроля симптомов и предотвращения осложнений. Ключевым фактором успеха является раннее выявление заболевания и комплексный подход, включающий работу с семьей ребенка.



Поступила / Received 06.04.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2025  
Принята в печать / Accepted 07.05.2025

## Список литературы / References

1. Alsohaibani FI, Peedikayil MC, Alzahrani MA, Azzam NA, Almadi MA, Dellon ES, Al-Hussaini AA. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and management. *Saudi J Gastroenterol*. 2024;30(4):210–227. [https://doi.org/10.4103/sjg.sjg\\_50\\_24](https://doi.org/10.4103/sjg.sjg_50_24).
2. Scutaru TT, Kupcsulik P, Sahin P, Szűcs Á. From eosinophilic esophagitis to esophagus perforation: clinical management strategies. *Arch Clin Cases*. 2021;6(2):37–47. <https://doi.org/10.22551/2019.23.0602.10152>.
3. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(1):33–47. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.03.015>.
4. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology*. 2018;155(4):1022–1033.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.009>.
5. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Ferreira-Nossa HC, Mata-Romero P, Lucendo AJ, Arias A. Rising incidence and prevalence of adult eosinophilic esophagitis in midwestern Spain (2007–2016). *United European Gastroenterol J*. 2018;6(1):29–37. <https://doi.org/10.1177/2050640617705913>.
6. Kinoshita Y, Ishimura N, Oshima N, Ishihara S. Systematic review: Eosinophilic esophagitis in Asian countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(27):8433–8440. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i27.8433>.
7. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU et al. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976–2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(13):3270–3284.e77. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.06.005>.
8. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Трухманов АС, Лапина ТЛ, Андреев ДН, Баранская ЕК и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(6):84–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>.
9. Ivashkin VT, Maev IV, Trukhmanov AS, Lapina TL, Andreev DN, Baranskaya EK et al. Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(6):84–98. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-6-84-98>.
10. Connor F, Salvatore S, DAuria E, Baldassarre ME, Acunzo M, Di Bella G et al. Cows' Milk Allergy-Associated Constipation: When to Look for It? A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(6):1317. <https://doi.org/10.3390/nu14061317>.
11. Ивашкин ВТ, Баранская ЕК, Трухманов АС, Кайбышева ВО. *Эозинофильный эзофагит*. М.: ООО «АИСПИ РАН»-М; 2013. Режим доступа: [https://gastroscan.ru/literature/pdf/ivashkin-vt-eosin\\_esofagit.pdf](https://gastroscan.ru/literature/pdf/ivashkin-vt-eosin_esofagit.pdf).
12. Straumann A, Katzka DA. Diagnosis and Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2018;154(2):346–359. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.066>.
13. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528–1533. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.010>.
14. Chan J, Flynn DM, Gordon M, Parmar R, Moolenschot K, Jackman L et al. Swallowed topical steroid therapy for eosinophilic oesophagitis in children: practical, evidence-based guidance by the BSPGHAN Eosinophilic Oesophagitis Working Group. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8(1):e002467. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2023-002467>.
15. Franciosi JP, Gordon M, Sinopoulou V, Dellon ES, Gupta SK, Reed CC et al. Medical treatment of eosinophilic esophagitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD004065. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004065.pub4>.
16. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE et al. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. 2019;157(1):65–73.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.014>.
17. Dutta P, Shah-Riar P, Bushra SS, Haque SN, Rafa ZI, Hawa F et al. Recent Trends in the Management of Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(8):e43221. <https://doi.org/10.7759/cureus.43221>.
18. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, Gibson PR, Royce SG. Eosinophilic esophagitis: a clinicopathological review. *Pharmacol Ther*. 2015;146:12–22. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.001>.
19. Montoro-Huguet MA. Dietary and Nutritional Support in Gastrointestinal Diseases of the Upper Gastrointestinal Tract (I): Esophagus. *Nutrients*. 2022;14(22):4819. <https://doi.org/10.3390/nu14224819>.
20. Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Arias A, Lucendo AJ. Update on dietary therapy for eosinophilic esophagitis in children and adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(2):115–123. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1271324>.
21. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(6):388–397. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.12.006>.
22. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3(12):1198–1206. [https://doi.org/10.1016/s1542-3565\(05\)00885-2](https://doi.org/10.1016/s1542-3565(05)00885-2).
23. Franciosi JP, Hommel KA, DeBrosse CW, Greenberg AB, Greentler AJ, Abonia JP et al. Quality of life in paediatric eosinophilic oesophagitis: what is important to patients? *Child Care Health Dev*. 2012;38(4):477–483. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2214.2011.01265.x>.
24. Arias A, Lucendo AJ. Dietary therapies for eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(1):133–142. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.856263>.
25. Delaney AL, Arvedson JC. Development of swallowing and feeding: prenatal through first year of life. *Dev Disabil Res Rev*. 2008;14(2):105–117. <https://doi.org/10.1002/ddr.16>.
26. Mukkada VA, Furuta GT. Management of refractory eosinophilic esophagitis. *Dig Dis*. 2014;32(1–2):134–138. <https://doi.org/10.1159/000357296>.
27. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, Sentongo TA, Ritz S, Manuel-Rubio M et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;53(2):145–149. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821cf503>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Бережная, А.Т. Камилова  
Концепция и дизайн исследования – Х.Т. Убайходжаева, А.Ш. Тожибоев  
Написание текста – И.В. Бережная, А.Т. Камилова, З.Б. Гофурова  
Сбор и обработка материала – А.Ш. Тожибоев, И.В. Бережная  
Обзор литературы – И.В. Бережная, З.Б. Гофурова  
Анализ материала – И.В. Бережная  
Редактирование – И.Н. Захарова  
Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Бережная, И.Н. Захарова

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Irina V. Berezhnaya, Altinoy T. Kamilova

*Study concept and design* – Khilola T. Ubaykhodzhaeva, Abdulaziz Sh. Tojiboev

*Text development* – Irina V. Berezhnaya, Altinoy T. Kamilova, Zilola B. Gofurova

*Collection and processing of material* – Abdulaziz Sh. Tojiboev, Irina V. Berezhnaya

*Literature review* – Irina V. Berezhnaya, Zilola B. Gofurova

*Material analysis* – Irina V. Berezhnaya

*Editing* – Irina N. Zakharova

*Approval of the final version of the article* – Irina V. Berezhnaya, Irina N. Zakharova

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

**Информация об авторах:**

**Бережная Ирина Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Захарова Ирина Николаевна**, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Камилова Алтиной Турсуновна**, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>; okamilova@mail.ru

**Гофурова Зилола Бахтияровна**, младший научный сотрудник отдела гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; <https://orcid.org/0009-0002-0312-9929>; zilolagofurova28@gmail.com

**Убайходжаева Хилола Турпходжаевна**, врач, ординатор отделения гастроэнтерологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; <https://orcid.org/0009-0007-6747-5982>; ms.hilolahon@mail.ru

**Тожибоев Абдулазиз Шавкатович**, врач-гастроэнтеролог, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; <https://orcid.org/0009-0007-9412-5435>; bek.8293@gmail.ru

**Information about the authors:**

**Irina V. Berezhnaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, 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, Gastroenterologist, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>; berezhnaya-irina26@yandex.ru

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russia, 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

**Altinoy T. Kamilova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Gastroenterology Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Passage, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>; okamilova@mail.ru

**Zilola B. Gofurova**, Junior Researcher, Gastroenterology Department, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Passage, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0009-0002-0312-9929>; zilolagofurova28@gmail.com

**Khilola T. Ubaykhodzhaeva**, Resident Doctor, Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Passage, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0009-0007-6747-5982>; ms.hilolahon@mail.ru

**Abdulaziz Sh. Tojiboev**, Doctor, Gastroenterologist, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2<sup>nd</sup> Chimbay St., Talant Passage, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; <https://orcid.org/0009-0007-9412-5435>; bek.8293@gmail.ru

# Эффективность коррекции гиповитаминоза D на фоне стандартной ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей

С.В. Долбня<sup>1,2</sup>, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, В.Р. Понамарева<sup>1</sup>, И.Н. Захарова<sup>3</sup>, Л.Я. Климов<sup>1</sup>, А.А. Толкунова<sup>1,2</sup>, Л.Ю. Барычева<sup>1,2</sup>, В.В. Кузнецова<sup>1,2</sup>, Е.А. Енина<sup>1,2</sup>, Н.В. Зарытовская<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

<sup>2</sup> Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3

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

## Резюме

**Введение.** Пристальный интерес широкого круга педиатров к проблемам бронхиальной астмы (БА) обусловлен распространенностью, сложностями в подборе базисной терапии, высокой частотой гиповитаминоза D.

**Цель.** Проанализировать частоту дефицита витамина D и эффективность его коррекции при включении препаратов холекальциферола в стандартную ступенчатую схему терапии БА у детей.

**Материалы и методы.** Исследовано 75 детей и подростков из Ставропольского края, страдающих БА, в возрасте 12,4 года. За период с 2018 по 2021 г. у пациентов проводилось двухэтапное исследование обеспеченности витамином D.

**Результаты.** На 1-й ступени лечения 3 (100%) пациента были старше 12 лет, которые получали низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) каждый раз при применении короткодействующих β<sub>2</sub>-агонистов (КДБА) без постоянной базисной терапии. На 2-й ступени терапии 9 (100%) пациентов использовали препараты антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) в возрастных дозировках. На 3-й ступени – 1 (5,3%) – средние дозы ИГКС, 10 (52,6%) детей использовали фиксированную комбинацию ИГКС – длительно действующие β<sub>2</sub>-агонисты (ДДБА), а 8 (42,1%) – комбинацию ИГКС + АЛР. Обеспеченность витамином D после приема препаратов холекальциферола увеличилась с 18,3 до 35,4 нг/мл. Дефицит витамина D исходно выявлялся у 44 (58,7%) детей, а после коррекционного курса – только у 3 (4,0%) человек (p < 0,001). Уровень контроля БА исходно по шкале Asthma Control test (ACT) составлял 16,0 балла, а в конце исследования – 20,0 балла (p < 0,004).

**Выводы.** Назначать ступенчатую терапию БА следует в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Необходимо шире использовать ИГКС как стартовую базисную терапию астмы, сокращая число лиц, получающих монотерапию АЛР.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ступенчатая терапия, витамин D, холекальциферол, 25(OH)D, ингаляционные глюкокортикостероиды, дети

**Благодарности.** Статья опубликована в рамках выполнения государственного задания «Разработка персонализированной схемы профилактики и коррекции гиповитаминоза D при различных фенотипах и эндотипах бронхиальной астмы у детей» (государственный номер 1023022000021-3-3.2.3).

**Для цитирования:** Долбня СВ, Понамарева ВР, Захарова ИН, Климов ЛЯ, Толкунова АА, Барычева ЛЮ, Кузнецова ВВ, Енина ЕА, Зарытовская НВ. Эффективность коррекции гиповитаминоза D на фоне стандартной ступенчатой терапии бронхиальной астмы у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):188–196. <https://doi.org/10.21518/ms2025-279>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Effectiveness of correction of hypovitaminosis D against the background of standard step therapy of bronchial asthma in children

Svetlana V. Dolbnya<sup>1,2</sup>, svet-lana.dolbnya@yandex.ru, Viktoriya R. Ponomaryova<sup>1</sup>, Irina N. Zakharova<sup>3</sup>, Leonid Ya. Klimov<sup>1</sup>, Anna A. Tolkunova<sup>1,2</sup>, Liudmila Yu. Barycheva<sup>1,2</sup>, Vera V. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, Elena A. Enina<sup>1,2</sup>, Natalia V. Zaritovskaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia

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

## Abstract

**Introduction.** The close interest of a wide range of pediatricians in the problems of bronchial asthma (BA) is due to its prevalence, difficulties in selecting basic therapy, and the high frequency of hypovitaminosis D.

**Aim.** To analyze the frequency of vitamin D deficiency and the effectiveness of its correction by including cholecalciferol preparations in the standard step therapy regimen for bronchial asthma in children.

**Materials and methods.** The study involved 75 children and adolescents from the Stavropol Territory suffering from BA, aged 12.4 [9.5; 14.8] years. From 2018 to 2021, a two-stage study of vitamin D status was conducted in patients – initially and after completion of a 3-month intake of cholecalciferol aqueous solution (CCF).

**Results.** At the 1<sup>st</sup> stage of treatment, all 3 (100%) patients were over 12 years old and received low doses of ICS each time they used SABA without constant basic therapy. At the 2<sup>nd</sup> stage of therapy, all 9 (100%) patients used LRA drugs in age-appropriate dosages. At the 3<sup>rd</sup> stage, 1 (5.3%) child received treatment with medium doses of ICS, 10 (52.6%) children used a fixed combination of ICS-LABA, and 8 (42.1%) a combination of ICS + LRA.

The vitamin D status after taking cholecalciferol preparations increased from 18.3 ng/ml to 35.4 ng/ml. Vitamin D deficiency was initially detected in 44 (58.7%) children, and after the correction course – only in 3 (4.0%) people ( $p < 0.001$ ).

Initially, the median AST was 16.0 [12.0; 20.5] points, and at the end of the study 20.0 [16.0; 24.0] points ( $p < 0.004$ ).

**Conclusion.** Step therapy for asthma should be prescribed in according to current clinical guidelines. ICS should be used more widely as initial basic therapy for asthma, reducing the number of people receiving monotherapy with ALR.

**Keywords:** bronchial asthma, step therapy, vitamin D, cholecalciferol, 25(OH)D, inhaled glucocorticosteroids, children

**Acknowledgments.** The article was published as part of the state assignment “Development of a personalized scheme for the prevention and correction of hypovitaminosis D in various phenotypes and endotypes of bronchial asthma in children” (state number 1023022000021-3-3.2.3).

**For citation:** Dolbnya SV, Ponamaryova VR, Zakharova IN, Klimov LYa, Tolkunova AA, Barycheva LYu, Kuznetsova VV, Enina EA, Zaritovskaya NV. Effectiveness of correction of hypovitaminosis D against the background of standard step therapy of bronchial asthma in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):188–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-279>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Заблеваемость бронхиальной астмой (БА) продолжает увеличиваться преимущественно среди детей, подростков и молодых взрослых [1]. Детская БА является серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В национальном масштабе БА диагностируется у одного из 12 детей, что связано с 13,4 млн пропущенных дней в школе, 1 млн посещений отделений неотложной помощи и 140 тыс. госпитализаций ежегодно [2]. Поэтому понятен пристальный интерес широкого круга педиатров к проблемам БА.

Согласно рекомендациям GINA (Global Initiative for Asthma, Глобальная инициатива по бронхиальной астме), при лечении БА рекомендуется использовать ступенчатый подход (step-up / step-down), корректируя объем терапии в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности (*рис. 1*) [3, 4].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) представляют собой основу противовоспалительной терапии при БА, при этом относительно небольшие суточные дозы позволяют достичь значительного снижения бремени симптомов и приступов у большинства пациентов с легкой БА [5]. Польза от применения ИГКС при правильном назначении и использовании перевешивает их потенциальные побочные эффекты. При старте лечения врач должен подчеркнуть пациенту, что одной из целей является достижение хорошего контроля, а затем – подбор минимальной дозы, способной контролировать симптомы [6].

Будесонид – ИГКС, который после ингаляции оказывает быстрое (в течение нескольких часов) и дозозависимое противовоспалительное действие на дыхательные пути, снижая выраженность симптомов и частоту

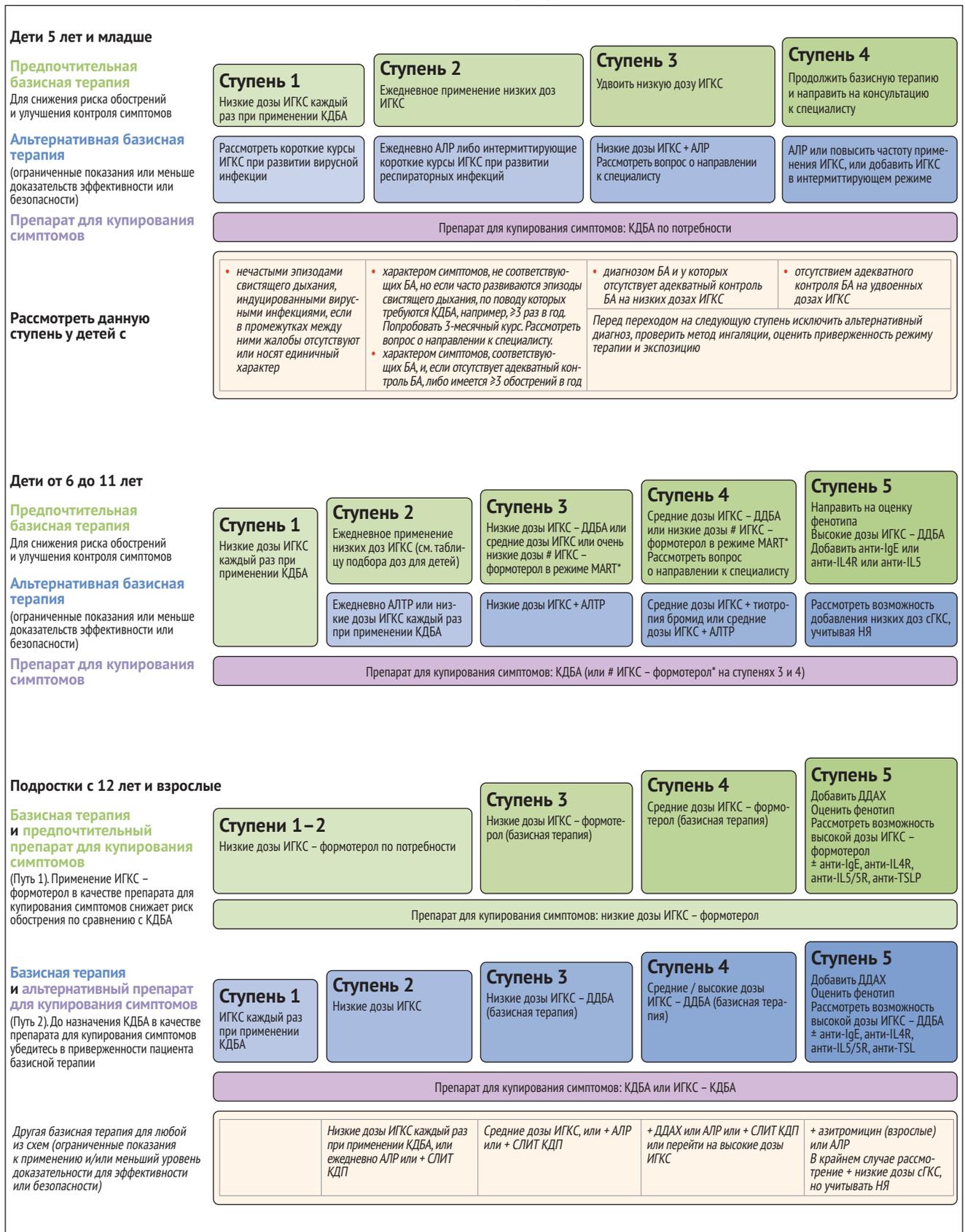
обострений БА. Низкая липофильность позволяет более быстро и эффективно проникать через слой слизи, а в сочетании с высокой активностью в отношении глюкокортикостероидных рецепторов эти особенности определяют высокую эффективность и безопасность будесонида среди других ИГКС. Попадая внутрь клетки, будесонид образует липофильные эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами, создавая депо [7].

Начиная с 2021 г. эксперты GINA выделяют 2 стратегии в ступенчатой терапии БА у подростков и взрослых, предпочтительным из которых является применение фиксированной комбинации ИГКС и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста (ДДБА), а именно будесонид-формотерол. Такая комбинация является предпочтительной терапией купирования симптомов на всех этапах лечения, а также лежит в основе режима SMART, или режима единого ингалятора (поддерживающей и облегчающей терапии в одном флаконе) [3, 8].

Польза SMART в снижении частоты обострений отчасти обусловлена дополнительным противовоспалительным эффектом. Даже 1 день умеренного использования короткодействующих  $\beta_2$ -агонистов (КДБА) повышает риск приступа в ближайшие дни, который снижается, если в качестве вспомогательного средства используется формотерол, и еще больше снижается, если в качестве вспомогательного средства используется будесонид-формотерол [9]. Сочетание ИГКС-ДДБА безопасно для детей и подростков, страдающих БА [10]. Режим SMART по потребности и в качестве базисной терапии доказал свою эффективность и безопасность и рассматривается как ведущая стратегия терапии на ступенях лечения 3, 4 и 5 в руководстве GINA и в российских клинических рекомендациях по БА (*рис. 1*).

В настоящее время проводится определение эффективности и безопасности комбинации будесонид-формотерол в качестве SMART по сравнению со стандартной

- **Рисунок 1.** Ступенчатая терапия бронхиальной астмы для детей и подростков [3, 4]
- **Figure 1.** Stepwise therapy of asthma for children and adolescents [3, 4]



**Примечание.** КДБА – короткодействующие  $\beta_2$ -агонисты, ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты, ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты, АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды, сГКС – системные глюкокортикостероиды, НЯ – нежелательные явления, СЛИТ КДП – сублингвальная иммунотерапия антигенами клещей домашней пыли; очень низкие дозы: будесонид-формотерол 100/6 мкг; низкие дозы: будесонид-формотерол 200/6 мкг (отмеренные дозы); MART – режим единого ингалятора для поддерживающей терапии и купирования симптомов. \*В настоящее время у детей 6–11 лет будесонид/формотерол # не зарегистрирован для комбинированной терапии в режиме одного ингалятора терапии легкой бронхиальной астмы и для купирования симптомов.

терапии (поддерживающая монотерапия будесонидом или будесонид-формотерол и с использованием в обоих случаях в качестве терапии обострения КДБА) у детей в возрасте от 5 до 11 лет с легкой, средней и тяжелой БА [11]. При легкой астме у детей младше 12 лет предпочтительным является применение низких доз ИГКС или антагонистов лейкотриеновых рецепторов (АЛР) с использованием КДБА для неотложной помощи по требованию. У детей до 5 лет регулярная терапия может начинаться с низких доз ИГКС, с 2 лет – монотерапия АЛР [12, 13].

У 10–15% детей низкодозовые ИГКС не контролируют симптомы, и дополнительные варианты лечения включают увеличение дозы ИГКС или добавление ДДБА либо АЛР. Часть неопределенности зависит от неоднородности ответа на лечение в популяции детей с астмой [6]. Еще одна группа препаратов – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ), а именно – тиотропия бромид – является эффективным средством лечения, назначаемым в случае неэффективности монотерапии ИГКС средними и высокими дозами или в комбинации с ДДБА, у подростков и детей с различными степенями тяжести БА или в качестве альтернативы, когда ДДБА или другие дополнительные варианты непригодны или неэффективны. Добавление тиотропия бромида к терапии БА у детей старше 6 лет, включающей средние дозы ИГКС, является предпочтительным и безопасным вариантом увеличения объема терапии по сравнению с увеличением дозы ИГКС до высоких независимо от фенотипа заболевания (при атопической, неатопической БА, БА с ожирением и др.). Таким образом, тиотропий является дополнительным, хорошо переносимым и эффективным терапевтическим вариантом для лечения пациентов с неконтролируемой БА [14].

Соблюдение назначенного режима лечения имеет решающее значение для оптимизации терапевтических результатов. Однако в педиатрической популяции показатели приверженности зачастую не превышают 50%, что обуславливает более высокую частоту госпитализаций, в том числе в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [15]. Это подчеркивает важность комплексных стратегий управления БА, способных свести к минимуму риск тяжелых обострений и госпитализаций [16]. Выявление сопутствующих заболеваний является важным элементом оценки трудно контролируемой БА, в связи с чем целенаправленные вмешательства по лечению аллергического ринита, дефицита витамина D и тревожности следует рассматривать как улучшение общего состояния пациента [17–19].

Выявлена взаимосвязь дефицита витамина D с нарушением функции легких, увеличением частоты обострений, тяжести [20] и снижением чувствительности к ИГКС [17], а некоторые полиморфные варианты гена рецептора витамина D ассоциированы с реализацией фенотипических проявлений астмы [21], однако доказательства эффективности приема витамина D в отношении контроля БА противоречивы [22–24]. Обширные исследования, проведенные как в лабораторных условиях, так и на живых организмах, продемонстрировали мощные

иммуномодулирующие свойства витамина D. В отношении ДП он способен подавлять сокращение и ремоделирование гладкомышечных клеток, уменьшать воспаление и регулировать синтез коллагена, модулировать действие бронхиальных фибробластов. В целом результаты достаточного количества исследований показывают, что витамин D может играть потенциальную роль в профилактике и лечении БА [25–27].

**Цель** – проанализировать частоту дефицита витамина D и эффективность его коррекции при включении препаратов холекальциферола в стандартную ступенчатую схему терапии БА у детей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено обследование 75 детей и подростков из Ставропольского края, страдающих БА. Предварительный расчет выборки не проводился. Критериями включения был возраст от 3 до 18 лет, верифицированный диагноз БА. Критериями невключения служили наличие острого инфекционного заболевания, наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема системной терапии. Законные представители каждого пациента оформили согласие на включение в исследование. За период с 2018 по 2021 г. у пациентов проводилось двухэтапное исследование обеспеченности витамином D – исходно и после завершения 3-месячного приема водного раствора холекальциферола (ХКФ).

Анализируемая группа состояла из 51 мальчика (68,0%) и 24 (32,0%) девочек. Возраст обследованных пациентов составил 12,4 (9,5; 14,8) года. Детей в возрасте 5 лет и младше было 7 (9,3%), от 6 до 11 лет включительно – 28 (37,3%), пациентов 12 лет и старше – 40 (53,3%) человек.

Атопическая БА диагностирована у 55 (73,3%) детей, неатопическая – у 8 (10,7%), астма, ассоциированная с ожирением, – у 12 (16,0%) пациентов. Легкое течение наблюдалось у 34 (45,3%) обследованных, средне-тяжелое течение – у 12 (16,0%), тяжелая астма была зафиксирована у 29 (38,7%) пациентов. По степени контроля над симптомами у 11 (14,7%) детей БА была контролируемой, у 13 (17,3%) – частично контролируемой и у 51 (68,0%) – неконтролируемой. Структура степени тяжести и контроля астмы в исследованной группе объясняется тем, что в 43 (57,3%) случаях пациенты находились на стационарном обследовании и лечении в пульмонологическом отделении ГБУЗ СК «Краевая детская клиническая больница» г. Ставрополя. Основанием для госпитализации служила степень тяжести и отсутствие контроля астмы на амбулаторном этапе. Амбулаторно в городском центре бронхиальной астмы на базе ГБУЗ СК ГДКБ имени Г.К. Филлипского наблюдались 32 (42,7%) ребенка.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, исследование функции внешнего дыхания с помощью спирографии и пикфлоуметрии. Анализ полученных показателей проводили с использованием таблиц для оценки возрастных норм пиковой скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха 1 (ОФВ1) [28].

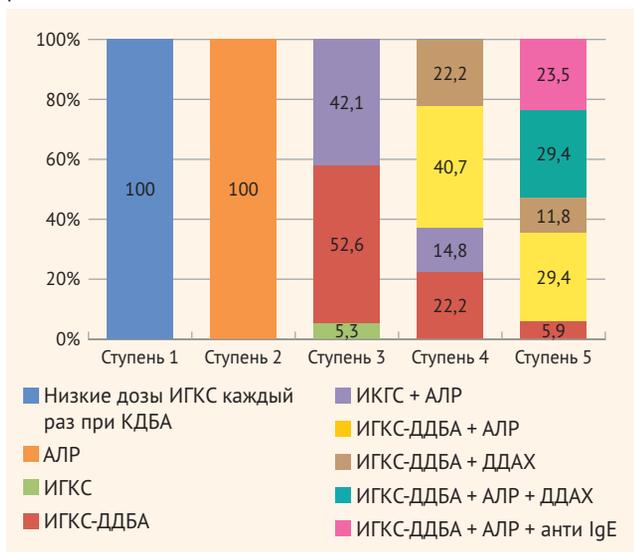
В качестве инструмента для оценки контроля БА у детей старше 12 лет использовали стандартный «Тест по контролю над астмой» (Asthma Control test – АСТ), а у детей в возрасте от 4 до 11 лет применялся «Тест по контролю над астмой у детей» (с-АСТ) [4].

Обеспеченность витамином D определялась по уровню кальцидиола сыворотки, исследованному иммуноферментным методом. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с рекомендациями Национальной программы «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Так, тяжелый дефицит витамина D верифицировался при уровне 25(ОН)D менее 10 нг/мл, дефицит – менее 20 нг/мл; недостаточность определялась при уровне – 21–29 нг/мл; удовлетворительная обеспеченность – при уровне 30–100 нг/мл [29].

Всем детям после первоначального определения 25(ОН)D назначалась профилактическая доза ХКФ 1000 МЕ/сут в соответствии с рекомендациями Национальной программы по недостаточности витамина D у детей и подростков РФ [29]. Длительность дотации препаратами ХКФ составляла 3 мес.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ AtteStat, STATISTICA v.10.0 (StatSoft Inc., США). Для параметрических количественных значений определяли средние арифметические величины (M) и ошибку средней арифметической величины (m). Для непараметрических количественных значений определялась медиана, Q1 и Q3 квантили. Для определения значимости различий между сравниваемыми группами в случае анализа параметрических данных использовали t-критерий Стьюдента, в случае анализа непараметрических количественных данных – U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения частот качественных показателей был использован критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправками для малых выборок. Корреляционная

- **Рисунок 2.** Структура ступенчатой терапии бронхиальной астмы у исследованных пациентов
- **Figure 2.** Patterns of stepwise therapy of asthma in studied patients



зависимость между показателями определялась с помощью парной корреляции Пирсона (r) и ранговой корреляции Кендалла. Статистически достоверными различия считались при  $p \leq 0,05$ .

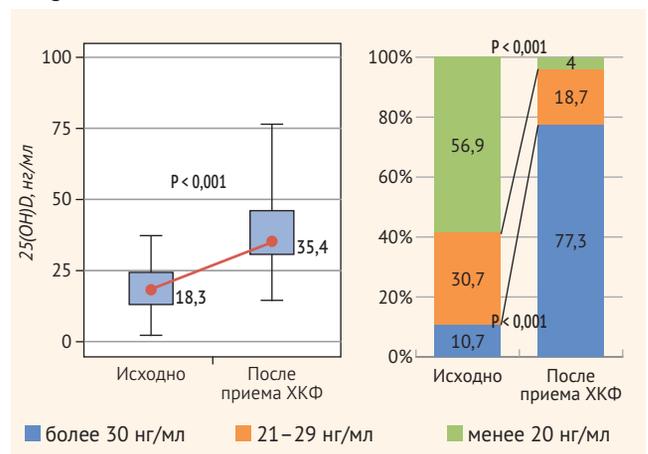
## РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование, получали ступенчатую терапию БА, объем которой назначался в зависимости от уровня контроля и наличия факторов риска обострений БА. Первую ступень лечения получали 3 (4,0%) ребенка, вторую – 9 (12,0%), третью – 19 (25,3%), четвертую – 27 (36,0%), пятую – 17 (22,7%) пациентов.

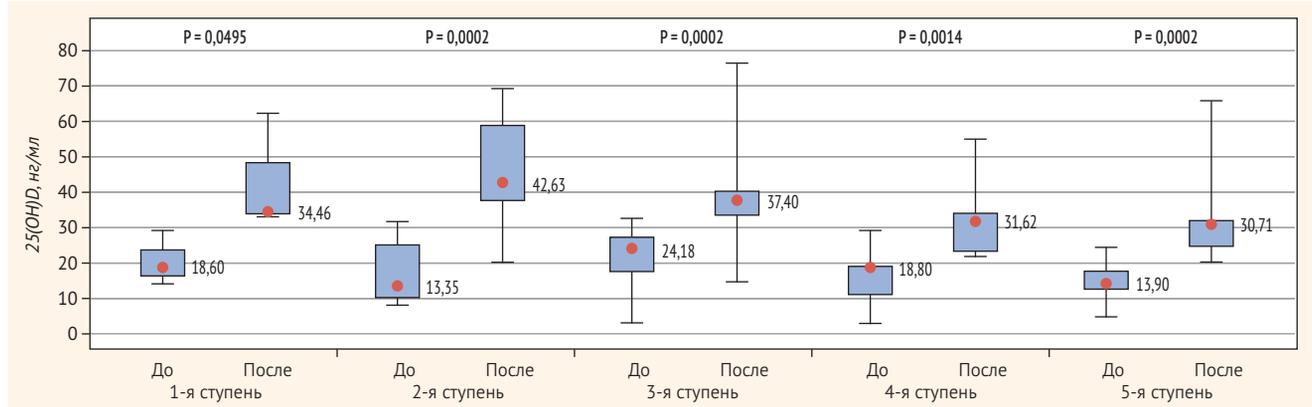
На *рис. 2* показана структура компонентов ступенчатой терапии БА у исследованных пациентов. На первой ступени лечения все 3 (100%) пациентов были старше 12 лет и получали низкие дозы ИГКС каждый раз при применении КДБА без постоянной базисной терапии. На второй ступени терапии все 9 (100%) пациентов использовали препараты АЛР в возрастных дозировках. На третьей ступени терапии 1 (5,3%) ребенок получал лечение средними дозами ИГКС, 10 (52,6%) детей использовали фиксированную комбинацию ИГКС-ДДБА, а 8 (42,1%) – комбинацию ИГКС + АЛР. Четвертая ступень у 6 (22,2%) детей была представлена комбинацией ИГКС-ДДБА, у 4 (14,8%) – ИГКС + АЛР, у 10 (40,7%) – ИГКС-ДДБА + АЛР, у 6 (22,2%) – ИГКС-ДДБА + ДДАХ. На пятой ступени терапии 1 (5,9%) ребенок получал высокую дозу ИГКС в комбинации с формотеролом, 2 (11,8%) ребенка – ИГКС-ДДБА + ДДАХ, 4 (23,5%) – ИГКС-ДДБА + АЛР + анти IgE, и по 5 (29,4%) детей – ИГКС-ДДБА + АЛР и ИГКС-ДДБА + АЛР + ДДАХ.

На *рис. 3* показана исходная обеспеченность витамином D и уровень кальцидиола сыворотки после 3-месячного приема препаратов холекальциферола. Показано наличие значимого прироста уровня кальцидиола сыворотки с 18,3 (13,4; 24,3) до 35,4 (31,0; 45,8) нг/мл ( $p < 0,001$ ). Дефицит витамина D исходно выявлялся у 44 (58,7%) детей, а после коррекционного курса – только у 3 (4,0%) человек, недостаточность – у 23 (30,7%) и 14 (18,7%), а удовлетворительная обеспеченность – у 8 (10,7%) и 58 (77,3%)

- **Рисунок 3.** Обеспеченность витамином D исследованных детей с бронхиальной астмой
- **Figure 3.** Vitamin D status in studied children with asthma



- **Рисунок 4.** Обеспеченность витамином D при различных ступенях терапии бронхиальной астмы
- **Figure 4.** Vitamin D status at different stages of asthma therapy



детей соответственно. Сокращение доли пациентов с дефицитом витамина D было статистически значимым ( $p < 0,001$ ). Избыточный уровень кальцидиола более 100 нг/мл не был зафиксирован ни у одного исследуемого ребенка с БА.

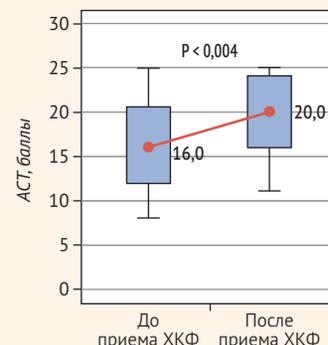
Статистически значимое улучшение обеспеченности витамином D наблюдается не только в когорте исследованных пациентов, но и по группам больных с различным объемом базисной терапии БА (рис. 4). Достоверной корреляционной зависимости между ступенью терапии БА и уровнем кальцидиола сыворотки не получено ( $r = -0,23$ ;  $p = 0,13$ ).

Корреляционной связи между уровнем кальцидиола и показателями ПСВ от должного не наблюдалось ни до дотации ( $r = 0,13$ ;  $p = 0,40$ ), ни после 3-месячного курса приема препаратов ХКФ ( $r = 0,01$ ;  $p = 0,95$ ). Исходный уровень 25(OH)D у пациентов с ПСВ ниже 60% от должного составлял 16,8 (11,9; 20,0) нг/мл, при ПСВ от 60 до 80% – 20,1 (14,4; 26,0) нг/мл, при ПСВ более 80% – 18,9 (13,9; 28,9) нг/мл. Наблюдается лишь тенденция к более низкому уровню витамина D у пациентов с БА и ПСВ от должного ниже 60% ( $p = 0,28$ ). Значимой корреляционной зависимости между исходным уровнем 25(OH)D и ОФВ1 также не выявлено ( $r = 0,22$ ;  $p = 0,19$ ). Однако после завершения 3-месячного курса ХКФ у пациентов, которые нормализовали статус витамина D, ОФВ1 составлял 90,0% (70,0; 94,5), а у тех детей, у которых после приема препаратов ХКФ сохранялся гиповитаминоз D, ОФВ1 был значимо ниже – 58,5 (47,5; 70,5%),  $p = 0,04$ .

Прямой корреляционной зависимости между уровнем кальцидиола сыворотки и количеством баллов АСТ получено не было: исходно –  $r = -0,08$ ;  $p = 0,55$ , после приема ХКФ –  $r = 0,13$ ;  $p = 0,51$ . При этом количество баллов АСТ после курса препаратов витамина D стало значимо больше, чем в дебюте исследования (рис. 5). Исходно медиана АСТ была 16,0 (12,0; 20,5) балла, а в конце исследования 20,0 (16,0; 24,0) балла ( $p < 0,004$ ). Количество пациентов с контролируемой астмой увеличилось с 11 (14,7%) до 24

- **Рисунок 5.** Динамика уровня контроля бронхиальной астмы на фоне терапии
- **Figure 5.** Changes in the level of asthma control during therapy

Уровень контроля астмы	До приема ХКФ		После приема ХКФ		p
	n	%	n	%	
Неконтролируемая	51	68,0	34	45,3	<b>&lt; 0,05</b>
Частично контролируемая	13	17,3	17	22,7	> 0,05
Контролируемая	11	14,7	24	32,0	<b>&lt; 0,05</b>



(32,0%) на фоне 3-месячного приема препаратов ХКФ совместно с базисной терапией БА ( $p < 0,05$ ), численность пациентов с неконтролируемой астмой значимо сократилась ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Основной стратегией эффективного лечения БА является индивидуализация терапии в соответствии с потребностями пациента, для чего сначала достигается хороший контроль над симптомами, а затем определяется минимальная эффективная доза, которая вместе с немедикаментозными вмешательствами снижает риск тяжелых обострений. Такой подход оптимизирует пользу, снижает риск побочных эффектов и расходы для пациента и системы здравоохранения [6].

Согласно клиническим рекомендациям «Бронхиальная астма», утвержденным в 2024 г., у детей старше 12 лет базисной терапией и предпочтительным препаратом для купирования симптомов является использование низких доз ИГКС-формотерола (рис. 1). Однако в нашем исследовании показано, что на первой ступени подростки получали ИГКС по потребности совместно с КДБА, часто в виде ингаляций через небулайзер.

Также при анализе структуры базисной терапии БА, назначаемой детям и подросткам в Ставропольском крае, выявлено частое применение препаратов АЛР. На второй ступени базисная терапия была в 100% случаев

представлена монотерапией АЛР, хотя во всех возрастных категориях эта группа препаратов является альтернативной базисной терапией с ограниченными показаниями и меньшим количеством доказательств эффективности и безопасности. Предпочтительной базисной терапией на второй ступени должно быть применение низких доз ИГКС или комбинации низких доз ИГКС с формотеролом у подростков. Как компонент комбинированной базисной терапии на третьей–пятой ступенях АЛР встречаются у 31 (55,4%) пациента, что так же довольно часто. Следует задуматься о сокращении использования АЛР и переходе на терапию ИГКС-формотерол или ИГКС-ДДБА у большего числа пациентов с БА.

Результаты нашей работы показали, что гиповитаминоз D – частое явление среди детей и подростков с БА. Использование профилактической дозы 1000 МЕ ХКФ позволяет нормализовать обеспеченность витамином D у большинства исследованных пациентов вне зависимости от ступени базисной терапии астмы.

В исследовании 384 взрослых с контролируемой БА, проживающих в разных географических регионах Турции, уровень витамина D был ниже целевых значений как у пациентов с БА, так и у здоровых людей, а также была выявлена отрицательная взаимосвязь между уровнями витамина D и тяжестью БА. Кроме того, у пациентов, получавших лечение пятой ступени GINA, уровень витамина D был значительно ниже по сравнению с пациентами, получавшими лечение 4-й ступени GINA. Уровень витамина D положительно коррелировал с показателями ФВД и баллом АСТ [30, 31]. В работе С. Tibrewal et al. были получены убедительные доказательства, демонстрирующие преимущества добавок с витамином D как у детей, так и у взрослых с БА, у которых наблюдается гиповитаминоз D [22].

Сходные результаты получены и в нашей работе. Хотя связи между ПСВ и уровнем 25(ОН)D получено не было, мы верифицировали улучшение показателей внешнего дыхания после завершения 3-месячного курса ХКФ. У пациентов, которые нормализовали статус витамина D, ОФВ1 был в 1,5 раза выше, чем у тех детей, у которых после приема витамина D сохранялся гиповитаминоз ( $p = 0,04$ ).

В плацебоконтролируемом слепом рандомизированном исследовании К. Fedora et al., включившем 60 детей от 6 до 11 лет с умеренной персистирующей БА, не обнаружено эффективности дотации 2000 ЕД/сут ХКФ в дополнении к стандартному лечению в отношении контроля над симптомами: между группами вмешательства и плацебо не было выявлено существенных различий результатов с-АСТ, ОФВ1, концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), частоты обострений, обращений за неотложной помощью, госпитализаций и неблагоприятных исходов [32].

В нашей работе после включения в стандартную ступенчатую терапию БА ХКФ в дозе 1000 МЕ на 3 мес. наблюдалось повышение показателей АСТ и увеличение доли пациентов, эффективно контролируемых свое заболевание. Данный вывод имеет некоторые ограничения, поскольку оценка по опроснику подвержена субъективизации. Для подтверждения полученных результатов требуется проведение дальнейших исследований в том числе и с ослеплением.

## ВЫВОДЫ

Назначать ступенчатую терапию БА следует в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Следует шире использовать ИГКС как стартовую базисную терапию астмы, сокращая число лиц, получающих монотерапию АЛР.

Дефицит витамина D, встречающийся более чем у 50% детей и подростков с БА, может быть значимо сокращен на фоне 3-месячного приема препаратов холекальциферола в дозе 1000 МЕ/сут.

Пациенты с БА, нормализовавшие уровень витамина D в организме, имеют более высокие показатели ОФВ1 от должного, чем дети с сохраняющимся дефицитом.

Включение витамина D в стандартную ступенчатую терапию БА у детей и подростков позволяет повысить уровень контроля над заболеванием.



Поступила / Received 10.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 28.06.2025

## Список литературы / References

1. Быстрицкая ЕВ, Биличенко ТН. Обзор общей заболеваемости населения Российской Федерации бронхиальной астмой. *Пульмонология*. 2022;32(5):651–660. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>. Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The review of the bronchial asthma morbidity in the population of the Russian Federation. *Pulmonologiya*. 2022;32(5): 651–660. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-651-660>.
2. Volerman A, Balachandran U, Zhu M, Akel M, Hull A, Siros M et al. Evaluating inhaler education interventions for hospitalized children with asthma: A randomized controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;131(2):217–223.e1. <http://doi.org/10.1016/j.anaai.2023.02.023>.
3. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Bonini M, Bourdin A, Brightling C et al. Global Initiative of Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2024. 261 p. Available at: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24\\_05\\_22\\_WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2024/05/GINA-2024-Strategy-Report-24_05_22_WMS.pdf).
4. Авдеев СН, Айсанов ЗР, Астафьева НГ, Баранов АА, Белевский АС, Бухтияров ИВ и др. *Бронхиальная астма: клинические рекомендации*. М.; 2024. 204 с. Режим доступа: [https://raaci.ru/dat/pdf/clin\\_BA.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/clin_BA.pdf).
5. Hatter L, Bruce P, Holliday M, Anderson AJ, Braithwaite I, Corin A et al. The Children's Anti-inflammatory Reliever (CARE) study: a protocol for a randomised controlled trial of budesonide-formoterol as sole reliever therapy in children with mild asthma. *ERJ Open Res*. 2021;7(4):00271–2021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00271-2021>.
6. Reddel HK, Foxley GJ, Davis SR. How to step down asthma preventer treatment in patients with well-controlled asthma – more is not always better. *Aust Prescr*. 2022;45(4):125–129. <http://doi.org/10.18773/austprescr.2022.033>.
7. Tashkin DP, Lipworth B, Brattsand R. Benefit: risk profile of budesonide in obstructive airways disease. *Drugs*. 2019;79(16):1757–1775. <http://doi.org/10.1007/s40265-019-01198-7>.
8. Yu Y, Cao W, Xiao Y, Li A, Huang H, Liu K et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in childhood asthma: Real-world effectiveness and economic assessment. *Pediatr Pulmonol*. 2023;58(12):3406–3415. <https://doi.org/10.1002/ppul.26647>.
9. Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A Practical Guide to Implementing SMART in Asthma Management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(15):S31–S38. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.011>.
10. de Benedictis FM, Carloni I, Guidi R. Safety of anti-inflammatory drugs in children with asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(2):144–150. <http://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000730>.
11. Barry T, Holliday M, Sparks J, Biggs R, Colman A, Lamb R et al. START CARE: a protocol for a randomised controlled trial of step-wise budesonide-formoterol reliever-based treatment in children. *ERJ Open Res*. 2024;10(2):00897–2023. <http://doi.org/10.1183/23120541.00897-2023>.

12. Суворенко ТН, Жукалина ЕФ, Краснова ЮН. Особенности лечения детей с легкой астмой в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. *Медицинский совет*. 2023;17(1):138–146. <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.  
Surovenko TN, Zhukalina EF, Krasnova IN. Features of the treatment of children with mild asthma in the context of the COVID-19 pandemic. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(1):138–146. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-037>.
13. Геппе НА, Кондюрина ЕГ, Ревякина ВА, Малахов АБ, Колосова НГ. Терапия бронхиальной астмы у детей: возрастные аспекты. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. <http://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.  
Geppe NA, Kondurina EG, Reviakina VA, Malakhov AB, Kolosova NG. Therapy of bronchial asthma in children: age-related aspects. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(2):113–122. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200928>.
14. Колосова НГ, Гребенева ИВ, Денисова ВД. Тиотропий: эффективность и безопасность при бронхиальной астме у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):175–180. <http://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-175-180>.  
Kolosova NG, Grebeneva IV, Denisova VD. Tiotropium: efficacy and safety in pediatric bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):175–180. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-175-180>.
15. Papi A, Blasi F, Canonica GW, Morandi L, Richeldi L, Rossi A. Treatment strategies for asthma: reshaping the concept of asthma management. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:75. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00472-8>.
16. Selmanoglu A, Celik HI, Genis C, Kockuzu E, Emeksz ZS, Misirlioglu ED. Evaluation of asthma course in patients hospitalized in pediatric intensive care unit due to severe asthma exacerbation. *Medicina*. 2025;61(2):341. <https://doi.org/10.3390/medicina61020341>.
17. Gaffin JM, Castro M, Bacharier LB, Fuhlbrigge AL. The role of comorbidities in difficult-to-control asthma in adults and children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(2):397–408. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.11.016>.
18. Ferraro VA, Spaggiari S, Zanconato S, Traversaro L, Carraro S, Di Riso D. Psychological well-being of children with asthma and their parents. *J Clin Med*. 2024;13(17):5100. <https://doi.org/10.3390/jcm13175100>.
19. Кондратьева ЕИ, Климов ЛЯ, Иленкова НА, Мельяновская ЮЛ, Степанова ЛВ, Долбня СВ и др. Влияние экзогенных и генетических факторов на уровень витамина D у детей с бронхиальной астмой в трех регионах Российской Федерации. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(2):104–114. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-104-114>.  
Kondratyeva EI, Klimov LY, Ilenkova NA, Melyanovskaya YuL, Stepanova LV, Dolbnya SV et al. The influence of exogenous and genetic factors on the level of vitamin D in children with bronchial asthma in three regions of the Russian Federation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(2):104–114. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-2-104-114>.
20. Mohammadzadeh I, Darvish S, Qujeq D, Hajjahmadi M, Vaghari-Tabari M. Association of serum 25-OH vitamin D3 with serum IgE and the Pediatric Asthma Severity Score in patients with pediatric asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2020;41(2):126–133. <https://doi.org/10.2500/aap.2020.41.190025>.
21. Кондратьева ЕИ, Лошкова ЕВ, Иленкова НА, Мизерницкий ЮЛ, Климов ЛЯ, Мельяновская ЮЛ и др. Роль гена VDR в формировании клинических проявлений, осложнений и ответа на терапию при бронхиальной астме. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(1):43–54. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-43-54>.  
Kondratyeva EI, Loshkova EV, Ilenkova NA, Mizernitsky YuL, Klimov LY, Melyanovskaya YuL et al. The role of the VDR gene in the formation of clinical manifestations, complications and response to therapy in bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(1):43–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-1-43-54>.
22. Tibrewal C, Modi NS, Bajoria PS, Dave PA, Rohit RK, Patel P et al. Therapeutic potential of vitamin D in management of asthma: a literature review. *Cureus*. 2023;15(7):e41956. <https://doi.org/10.7759/cureus.41956>.
23. Долбня СВ, Толкунова АА, Захарова ИН, Понамарева ВР, Климов ЛЯ, Барычева ЛЮ и др. Влияние дотации холекальциферола на уровень провоспалительных цитокинов у детей с бронхиальной астмой. *Медицинский совет*. 2024;18(11):119–129. <https://doi.org/10.21518/ms2024-267>.  
Dolbnya SV, Tolkunova AA, Zakharova IN, Ponomaryova VR, Klimov LY, Barycheva LYU et al. The effect of cholecalciferol subsidies on the level of pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):119–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-267>.
24. Долбня СВ, Дятлова АА, Климов ЛЯ, Кондратьева ЕИ, Захарова ИН, Енина ЕА. Взаимосвязь между обеспеченностью витамином D и уровнем интерферона-γ у детей с хроническими заболеваниями легких. *Медицинский совет*. 2023;17(12):231–239. <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.  
Dolbnya SV, Dyatlova AA, Klimov LY, Kondratyeva EI, Zakharova IN, Enina EA. Relationship between vitamin D sufficiency and interferon-γ levels in children with chronic lung diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(12):231–239. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-221>.
25. Buendía JA, Patiño DG, Lindarte EF. Vitamin D supplementation for children with mild to moderate asthma: an economic evaluation. *J Asthma*. 2023;60(9):1668–1676. <http://doi.org/10.1080/02770903.2023.2178007>.
26. Лошкова ЕВ, Кондратьева ЕИ, Дмитриев НС, Янкина ГН. Современные представления о витамине D и генетической регуляции воспаления на примере бронхиальной астмы. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(3):147–155. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.  
Loshkova EV, Kondratyeva EI, Dmitriev NS, Yankina GN. Current understanding of vitamin D and genetic regulation of inflammation on the example of bronchial asthma. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2022;17(3):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2022-3-147-155>.
27. Dolbnya SV, Ponomareva VR, Zakharova IN, Klimov LY, Tolkunova AA, Zarytovskaya NV et al. Bone metabolism status in children with chronic respiratory diseases. *Medical News of North Caucasus*. 2024;19(2):190–197. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2024.19044>.
28. Чучалин АГ, Геппе НА, Колосова НГ, Кондюрина ЕГ, Малахов АБ, Мизерницкий ЮЛ и др. *Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика: национальная программа*. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет; 2017. 160 с.
29. Боровик ТЭ, Громова ОА, Захарова ИН, Мальцев СВ, Мошетова ЛК, Намазова-Баранова ЛС и др. *Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции: национальная программа*. 2-е изд. М.: Педиатр; 2021. 116 с.
30. Sarioglu N, Yalcin AD, Sahin F, Soyuyigit S, Tetepat FM, Erel F. Does vitamin D deficiency in asthma affect clinical and functional parameters? A Turkish multicenter study. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(5):e152–e158. <https://doi.org/10.2500/aap.2021.42.210056>.
31. Niu H, He H, Zhao Z, Lu X, Zhao G. Asthmatic patients with vitamin D deficiency: Can vitamin D supplementation make a difference. *Technol Health Care*. 2024;32(6):3985–4008. <http://doi.org/10.3233/THC-231462>.
32. Fedora K, Setyoningrum RA, Aina Q, Rosyidah LN, Ni'mah NL, Titiharja FF. Vitamin D supplementation decrease asthma exacerbations in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2024;56(1):2400313. <http://doi.org/10.1080/07855890.2024.2400313>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Долбня, А.А. Толкунова, Л.Ю. Барычева, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов

Написание текста – С.В. Долбня, А.А. Толкунова, В.Р. Понамарева

Обзор литературы – В.Р. Понамарева, В.В. Кузнецова, Е.А. Енина, Н.В. Зарытовская

Редактирование – И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, Е.А. Енина, Н.В. Зарытовская

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Долбня, И.Н. Захарова, Л.Я. Климов, Н.В. Зарытовская

### Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova, Liudmila Yu. Barycheva, Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov

Text development – Svetlana V. Dolbnya, Anna A. Tolkunova, Viktoriya R. Ponomaryova

Literature review – Viktoriya R. Ponomaryova, Vera V. Kuznetsova, Elena A. Enina, Natalia V. Zaritovskaya

Editing – Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov, Elena A. Enina, Natalia V. Zaritovskaya

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Dolbnya, Irina N. Zakharova, Leonid Ya. Klimov, Natalia V. Zaritovskaya

### Информация об авторах:

Долбня Светлана Викторовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; [svet-lana.dolbnya@yandex.ru](mailto:svet-lana.dolbnya@yandex.ru)

**Понамарева Виктория Романовна**, студент педиатрического факультета, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaponamarevaaa@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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Климов Леонид Яковлевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov\_leo@mail.ru

**Толкунова Анна Александровна**, ассистент кафедры факультетской педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

**Барычева Людмила Юрьевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for\_ludmila@inbox.ru

**Кузнецова Вера Валентиновна**, ассистент кафедры иммунологии с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет, 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач – аллерголог-иммунолог, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsovavera96@mail.ru

**Енина Елена Александровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; заведующая отделением пульмонологии, Краевая детская клиническая больница; 355029, Россия, Ставрополь, ул. Семашко, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina\_ea@rambler.ru

**Зарытовская Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом дополнительного профессионального образования, Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru

#### *Information about the authors:*

**Svetlana V. Dolbnya**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2056-153X>; svet-lana.dolbnya@yandex.ru

**Viktoriya R. Ponomareva**, Student of the Faculty of Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9505-3349>; viktoriaponamarevaaa@yandex.ru

**Irina N. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.ru

**Leonid Ya. Klimov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7248-1614>; klimov\_leo@mail.ru

**Anna A. Tolkunova**, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6983-0967>; anndiatlova@mail.ru

**Liudmila Yu. Barycheva**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4069-0566>; for\_ludmila@inbox.ru

**Vera V. Kuznetsova**, Assistant of the Department of Immunology with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Allergist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-5246-0527>; kuznetsovavera96@mail.ru

**Elena A. Enina**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Head of the Pulmonology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 3, Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5306-8223>; enina\_ea@rambler.ru

**Natalia V. Zaritovskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; 310, Mira St., Stavropol, 355017, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-9178-1634>; leda54@mail.ru

# Пробиотики в современной медицинской практике: от мифов к научным доказательствам

**Е.Ю. Плотникова**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

**Ю.В. Захарова**, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>, yvz@bk.ru

Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

## Резюме

В последние годы пробиотики привлекают все больше внимания клиницистов благодаря их использованию для профилактики и лечения множества заболеваний. Вместе с этим растет и количество мифов, навязываемых различными источниками информации. Основные механизмы действия пробиотиков включают усиление барьерной функции слизистой оболочки, прямой антагонизм с патогенами, подавление адгезии и инвазии бактерий в эпителий кишечника, укрепление иммунной системы и регуляцию центральной нервной системы. Нормальная микробиота кишечника человека играет важную роль в поддержании здоровья. При нарушении микробиоты кишечника или дисбактериозе могут возникать такие заболевания, как инфекции, аутоиммунные заболевания, аллергия и др. Пробиотики являются многообещающим методом профилактики и даже уменьшения симптомов таких клинических состояний в качестве вспомогательной терапии, сохраняя баланс нормальной кишечной микробиоты и укрепляя иммунную систему. В настоящем обзоре авторы опровергают распространенные мифы, которые мешают рекомендовать и применять пробиотики по различным показаниям. На сегодняшний день более убедительные данные в пользу их клинического применения получены при профилактике желудочно-кишечных расстройств, диареи, вызванной приемом антибиотиков, аллергии и респираторных инфекций. Множество исследований *in vitro*, на животных и клинические исследования с людьми показали важность микробиоты человека, улучшение и восстановление ее функций при использовании пробиотиков. В этом обзоре мы попытались обобщить современные знания о применении пробиотиков и их терапевтическом потенциале при различных заболеваниях не только органов пищеварения, но и за пределами желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** пробиотики, кишечник, механизмы действия пробиотиков, лактобактерии, бифидобактерии, мультиштаммовые пробиотики, Бак-Сет

**Для цитирования:** Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Пробиотики в современной медицинской практике: от мифов к научным доказательствам. *Медицинский совет*. 2025;19(11):197–204. <https://doi.org/10.21518/ms2025-278>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Probiotics in current medical practice: From myths to scientific evidence

**Ekaterina Yu. Plotnikova**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6150-1808>, eka-pl@rambler.ru

**Yuliya V. Zakharova**, <https://orcid.org/0000-0002-3475-9125>, yvz@bk.ru

Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia

## Abstract

In recent years, probiotics have gained increasingly greater attention of clinicians due to their use in the prevention and treatment of multiple diseases. At the same time, the number of myths imposed by different media is also growing. The main mechanisms of action of probiotics include improvement of the mucosal barrier function, direct antagonistic activities against pathogens, inhibition of bacterial adhesion and invasion in the intestinal epithelium, enhancing of immunity and central nervous system regulation. Normal gut microbiota plays a critical role in maintaining the human health. Gut microbiota imbalance and dysbiosis may give rise to such diseases as infections, autoimmune diseases, allergies, etc. Probiotics seem to be a promising approach to the prevention and even relief of symptoms of such clinical conditions as an adjuvant therapy by preserving the normal gut microbiota balance and boosting the immunity. The present review refutes common myths that prevent from recommending and using probiotics for various indications. To date, stronger evidence in favour of their clinical use is provided in the prevention of gastrointestinal disorders, antibiotic-associated diarrhea, allergy and respiratory infections. Numerous *in vitro* studies, preclinical and clinical trials showed the significance of the human microbiota, improvement and restoration of its functions by probiotic treatment. In this review, we tried to summarize current knowledge on probiotics' use and therapeutic potential in different diseases of not only digestive system, but also outside the gastrointestinal tract.

**Keywords:** probiotics, gut, mechanisms of action of probiotics, lactobacilli, bifidobacteria, multistrain probiotics, Bac-Set

**For citation:** Plotnikova EYu, Zakharova YuV. Probiotics in current medical practice: From myths to scientific evidence. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):197–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-278>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Международная научная ассоциация пробиотиков и пребиотиков определяет пробиотики как «живые микроорганизмы, которые при употреблении в адекватных количествах приносят пользу для здоровья хозяина» [1]. Эти микроорганизмы, состоящие в основном из бактерий, дрожжей или грибов, естественным образом присутствуют в пищевых продуктах и в виде пищевых добавок. Пробиотики часто сочетаются с пребиотиками, представляющими собой сложные углеводы (например, инулин и другие фруктоолигосахариды), которые микроорганизмы в желудочно-кишечном тракте используют в качестве метаболического «топлива» [2]. Однако не все продукты и пищевые добавки, маркированные как пробиотики, имеют доказанную пользу для здоровья.

### МИФ ПЕРВЫЙ: «ПРОБИОТИКИ НЕ РАБОТАЮТ»

Многие клинические исследования доказали эффективность пробиотиков при лечении таких заболеваний, как ожирение, синдром резистентности к инсулину, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени, кардиоваскулярная патология. Кроме того, положительное влияние пробиотиков на здоровье человека было доказано за счет повышения иммунитета (иммуномодуляции). Хороший эффект пробиотики демонстрируют при atopических или воспалительных заболеваниях кожи, респираторного тракта, мочеполовой системы [3]. Научные отчеты также свидетельствуют о пользе профилактического применения пробиотиков при различных видах рака и побочных эффектах, связанных с ними. Действие пробиотиков может зависеть от штамма, дозы и компонентов, используемых для производства конкретного пробиотического продукта.

Пробиотики выполняют множество полезных функций в организме человека. Их главное преимущество заключается в том, что они влияют на развитие микробиоты, населяющей организм, обеспечивая правильный баланс между патогенными и полезными бактериями, необходимыми для нормальной работы организма [4, 5]. Живые микроорганизмы, отвечающие необходимым критериям, используются в производстве функциональных продуктов питания и для сохранения пищевых продуктов. Их положительное влияние используется для защиты индигенной микробиоты во время антибактериальной терапии и ее восстановления после антибиотикотерапии [6, 7]. Другая функция заключается в противодействии активности патогенной кишечной микробиоты, попадающей в организм с зараженной пищей и из окружающей среды; пробиотики могут эффективно подавлять развитие патогенных бактерий, таких как *Clostridium perfringens* [8], *Campylobacter jejuni* [9], *Salmonella Enteritidis* [10], *Escherichia coli* [11], различные виды *Shigella* [12], *Staphylococcus* [13] и *Yersinia* [14]. Было подтверждено положительное влияние пробиотиков на процессы пищеварения, лечение пищевой аллергии [15], кандидоза [16] и кариеса [17]. Пробиотические микроорганизмы, такие как *Lactobacillus plantarum* [18], *Lactobacillus reuteri* [19], *Bifidobacterium adolescentis* и *Bifidobacterium*

*pseudocatenulatum* [20], являются естественными «производителями» витаминов группы В (В1, В2, В3, В6, В8, В9, В12). Они также улучшают усвоение витаминов и минеральных соединений и стимулируют выработку органических кислот и аминокислот [21, 22]. Пробиотические микроорганизмы также могут вырабатывать ферменты, такие как эстераза, липаза и коферменты А, Q, НАД и НАДФ. Некоторые продукты метаболизма пробиотиков также могут обладать антибиотическими (ацидофилин, бацитрацин, лактацин), противораковыми и иммуносупрессивными свойствами [23, 24].

Молекулярно-генетические исследования позволили определить основные механизмы благотворного воздействия пробиотиков:

- Антагонизм посредством выработки противомикробных веществ [25].
- Конкуренция с патогенами за адгезию к эпителию и питательные вещества [26].
- Иммуномодуляция [27].
- Подавление выработки бактериальных токсинов [28].

Иммуномодулирующий эффект кишечной микробиоты, в т. ч. пробиотических бактерий, основан на трех, казалось бы, противоречивых явлениях [27, 29]:

- Индукция и поддержание состояния иммунологической толерантности к антигенам окружающей среды (пищевым и ингаляционным).
- Индукция и контроль иммунологических реакций против патогенов бактериального и вирусного происхождения.
- Подавление аутоагрессивных и аллергических реакций.

Растущее число исследований пробиотических микроорганизмов и коммерциализированных пробиотических продуктов привело к необходимости создания базы данных для систематизации полезных для здоровья функций пробиотиков, описанных в научных статьях, клинических испытаниях и патентах. P. Chan et al. создали базу данных ProBioQuest для сбора актуальной литературы о пробиотиках с сайтов PubMed.gov, ClinicalTrials.gov и PatentsView. На этой базе данных авторы собрали более 2,8 млн статей [30]. Аналогичные поисковые базы существуют в ряде стран, например в Сингапуре [31], Греции [32] и мн. др.

Наверное, нет дальнейшей необходимости доказывать, что пробиотики – одни из самых эффективных применяемых средств для профилактики и лечения большого количества заболеваний в современной медицине.

### МИФ ВТОРОЙ: «ВСЕ ПРОБИОТИКИ ОДИНАКОВЫ»

#### Описание пробиотиков в продуктах

Пробиотики идентифицируются по их полному таксономическому наименованию, которое включает род, вид, подвид (если применимо) и буквенно-цифровое обозначение штамма [33]. Семь основных родов микроорганизмов, наиболее часто используемых в пробиотических продуктах, это *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia* и *Bacillus*. Рекомендации FAO/WHO (Продовольственная и сельскохозяйственная организация организации объединенных наций – Food and Agriculture Organization of the United Nations / Всемирная организация здравоохранения – The World Health Organization) по

пробиотикам могут использоваться в качестве глобального стандарта для оценки пробиотиков в продуктах питания, что подтверждает их пользу для здоровья. Согласно этим рекомендациям, при оценке пробиотиков необходимо учитывать следующие параметры<sup>1</sup> [34, 35]:

- Доступное производство большого количества биомассы и высокая продуктивность культур.
- Идентификация штамма.
- Человеческое или животное происхождение.
- Функциональная характеристика штамма (штаммов) с точки зрения безопасности и пробиотических свойств.
- Жизнеспособность и стабильность желаемых свойств пробиотических бактерий в процессе фиксации (заморозка, сублимационная сушка), приготовления и распределения пробиотических продуктов.
- Высокая выживаемость при хранении в готовой продукции (в аэробных и микроаэрофильных условиях).
- Генетическая стабильность.
- Отсутствие способности расщеплять соли желчных кислот. Устойчивость к желчным солям и ферментам.
- Устойчивость к низкому рН в желудке.
- Гарантия желаемых органолептических свойств готовой продукции (в случае пищевой промышленности).
- Приверженность и способность колонизировать некоторые определенные участки в организме хозяина.
- Подтверждение пользы для здоровья в ходе исследований на людях.
- Честная, не вводящая в заблуждение маркировка с указанием эффективности и состава на весь срок годности.
- Устойчивость к бактериофагам и антибиотикам.
- Отсутствие побочных эффектов.

Пробиотики должны быть идентифицированы до уровня штамма, охарактеризованы для конкретной цели применения и представлены в продуктах с описанием штаммов и доз, которые являются эффективными на основании клинических наблюдений или исследований. В *таблице* приведены примеры номенклатуры, используемой для нескольких коммерческих штаммов пробиотических организмов. Если все эти номенклатурные требования не выполнены при описании состава пробиотического продукта (ПП), то его качество сложно оценить.

Таким образом, пробиотические микроорганизмы могут отличаться друг от друга качеством штаммов, зачастую принципиально. Очень важно выбирать проверенные штаммы, от проверенных и добросовестных производителей.

### МИФ ТРЕТИЙ: «ЛЮБЫЕ ПРОБИОТИКИ ЭФФЕКТИВНЫ»

Существует две основные формы, в которых пробиотические микроорганизмы могут поступать в организм: ферментированные продукты и биологически активные добавки. Ферментированные продукты могут быть как молочными, так и растительными, наиболее известными из них являются йогурт и квашеная капуста соответственно. Пробиотические добавки состоят из сублимированных (лиофилизированных)

● **Таблица.** Номенклатура коммерческих пробиотических штаммов [36]

● **Table.** Nomenclature for sample commercial strains of probiotics [36]

Род	Вид	Подвид	Маркировка штамма	Название штамма
<i>Lactobacillus</i>	<i>rhamnosus</i>	нет	GG	LGG
<i>Bifidobacterium</i>	<i>animalis</i>	<i>lactis</i>	DN-173 010	<i>Bifidus regularis</i>
<i>Bifidobacterium</i>	<i>longum</i>	<i>longum</i>	30	PXN

бактерий в форме порошка, капсул или таблеток. Независимо от формы, в которой потребляются микроорганизмы, для клинической эффективности продукты, содержащие пробиотические микроорганизмы, должны содержать живые организмы в достаточном количестве, чтобы оказывать терапевтическое воздействие. Оба типа ферментированных продуктов и добавок способны на это.

### Пробиотики и еда

Ферментированные продукты содержат субстанции, образуемые в результате роста и метаболической активности различных живых микробных культур. Такие продукты являются богатыми источниками живых и потенциально полезных микробов. Живые микроорганизмы, такие как, например, *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, используются для приготовления ферментированных продуктов, в т. ч. йогурта, и обычно хорошо сохраняются в продукте в течение всего срока его хранения. Однако они обычно не выживают при прохождении через желудок и могут разрушаться в тонкой кишке под воздействием гидролитических ферментов и солей желчных кислот и, следовательно, не достигают дистальных отделов кишечника<sup>2</sup>. К ферментированным продуктам, содержащим живые культуры, относят многие сыры, кимчи (корейское блюдо из ферментированной капусты), чайный гриб (ферментированный чай), квашеную капусту (ферментированная капуста), мисо (паста на основе ферментированной сои), соленые огурцы и сырой нефильтранный яблочный уксус, приготовленный из ферментированного яблочного сахара [37]. В некоторые неферментированные продукты, такие как молоко, соки, смузи, хлопья, питательные батончики, а также в смеси для младенцев добавлены микроорганизмы. Являются ли эти продукты настоящими пробиотиками, зависит от количества содержащихся в них микроорганизмов и от того, выживут ли они при прохождении через верхние отделы желудочно-кишечного тракта и окажут ли они положительное влияние на здоровье.

### Пробиотики – биологически активные добавки

Пробиотики доступны в виде пищевых добавок (в капсулах, порошках, в жидких и других формах) и содержат широкий спектр штаммов и дозировок. Количество пробиотиков измеряется в колониеобразующих единицах (КОЕ), которые указывают на количество жизнеспособных клеток. Многие пробиотические добавки содержат от 1 до 10 млрд

<sup>1</sup> World Gastroenterology Organisation. Probiotics and prebiotics. Available at: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.

<sup>2</sup> National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database. Available at: <https://dslid.od.nih.gov>.

КОЕ на дозу, но некоторые продукты содержат до 50 млрд КОЕ и более. Однако более высокое содержание колониеобразующих единиц не всегда является свидетельством более выраженного воздействия продукта на здоровье. Критично важно, чтобы заявленное производителем количество КОЕ сохраняло свою жизнеспособность в течение всего срока годности пробиотического препарата.

#### **МИФ ЧЕТВЕРТЫЙ: «ВСЕ ПРОБИОТИКИ РАБОТАЮТ ТОЛЬКО В ПРОСВЕТЕ КИШЕЧНИКА, НЕ СПОСОБНЫ ПРИКРЕПЛЯТЬСЯ К КИШЕЧНОМУ ЭПИТЕЛИУ И СОЗДАВАТЬ КОЛОНИИ»**

Недавние исследования показывают, что колонизация и сохранение штаммов лактобактерий и бифидобактерий в кишечнике зависят от вида и штамма и обусловлены физиологией, геномной адаптивностью и метаболическими взаимодействиями бактерий с микробиотой и иммунной системой хозяина, а также наличия питания. Некоторые исследователи связывают колонизационный потенциал пробиотических бактерий с характеристиками самих штаммов. У некоторых бифидобактерий выявлены афимбриальные факторы адгезии к муцину, роль которых выполняют поверхностно связанные белки-ферменты. Они обеспечивают колонизацию кишечника человека вследствие разрушения внеклеточного матрикса. В качестве адгезина к муцину у *B. bifidum*, *B. longum* выступает фермент трансальдолаза [38]. Этот белок с ферментативной активностью также секретируют в окружающую среду пробиотические штаммы *B. animalis subsp. lactis* [39]. Роль трансальдолазы *B. bifidum* как адгезина, взаимодействующего с муцином, была исследована путем выделения гена, кодирующего фермент у бифидобактерий, с последующим внедрением его в геном пробиотического штамма лактобацилл. Полученный рекомбинантный штамм лактобацилл, экспрессирующий трансальдолазу, отличался в три раза более высокой адгезией к муцину, чем штамм без этого гена. Енолаза является еще одним сахаролитическим ферментом, участвующим в адгезии у бифидобактерий [40]. Этот белок имеет сходство к человеческому плазминогену. Взаимодействие бифидобактерий с системой плазминогена/плазмина представляет собой новый вариант молекулярных связей между бифидобактериями и макроорганизмом. Плазминоген – это профермент плазмина, являющийся трипсиноподобной сериновой протеазой с широким спектром субстратной специфичности. Он продуцируется печенью и клетками кишечника. Активная форма плазмина вызывает фибринолиз и деградацию экстрацеллюлярного матрикса. Прикрепление плазминогена на поверхности микробной клетки и его последующее преобразование в плазмин обеспечивает микроорганизм поверхностно связанным белком с протеолитической активностью, облегчая инвазию бактерий между молекулярными и физическими барьерами макроорганизма и позволяя удовлетворять им питательные потребности в процессе колонизации слизистых [41]. В настоящее время показана дозозависимая активность енолазы как плазминогенсвязывающего рецептора у трех видов бифидобактерий: *B. bifidum*, *B. lactis* и *B. longum* [42].

Кроме бифидобактерий, поверхностные енолазы обнаружены у представителей рода *Lactobacillus* [43]. Однако если у *L. crispatus* поверхностная енолаза связывается с человеческим плазминогеном, то у *L. plantarum* енолаза является фибронектин-связывающим белком, который выделяется при повреждении слизистых.

В 2018 г. было проведено исследование, посвященное сравнительной оценке колонизации слизистой кишечника 15 добровольцев пробиотическими культурами из мультиштаммового препарата [44] после 4-недельного его приема. Была также сформирована группа контроля, где добровольцы принимали плацебо (целлюлозу). Для оценки межиндивидуальной изменчивости микробиома, ассоциированного с пробиотикотерапией, все добровольцы прошли по две инвазивные процедуры колоноскопии и эндоскопии, одну на этапе старта приема пробиотиков, другую через три недели после начала потребления пробиотиков или плацебо. С помощью ПЦР было обнаружено, что большинство пробиотических штаммов присутствовали в кале добровольцев в период потребления препарата и в течение 5 дней после окончания курса, хотя только 6 из 11 штаммов имели титр выше порога их обнаружения. Также были установлены индивидуальные особенности в интенсивности колонизации слизистой кишечника пробиотическими штаммами, что подтверждено полимеразной цепной реакцией (ПЦР) и метагеномным анализом. Из 15 человек у 6 зарегистрирована колонизация слизистой пробиотическими культурами, что связывают с индивидуальной «восприимчивостью» и «совместимостью» микробиоты добровольцев с пробиотическим консорциумом. Таких добровольцев отнесли к перmissive индивидуумам, а людей, у которых не наблюдали колонизации слизистой пробиотиками, отнесли к «резистентным». Обилие пробиотических штаммов в кале не отражало факт колонизации слизистой оболочки, т. к. у перmissive и резистентных к пробиотикам людей регистрировали обильное и сопоставимое выделение пробиотических культур с калом во время потребления препарата. Проведение колоноскопии и последующей ПЦР биоптатов у 4 добровольцев спустя 21 день после прекращения приема мультиштаммового пробиотика показало индивидуальные различия в уровнях колонизации пробиотическими бактериями слизистой кишечника, но их количество было ниже порогового уровня нормы. В обзоре Y. Xiao, посвященном взаимодействию между организмом-хозяином и микроорганизмами, рассказывается о том, как характеристики отдельных бактерий *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, генотип хозяина и структура микробиома, диета и коадаптация организма-хозяина и микроорганизма во время перехода от одних бактерий к другим определяют процесс колонизации и влияют на него. С помощью предложенной в обзоре модели можно добиться персонализированной колонизации с учетом диеты. Для успешной колонизации штаммы должны обладать способностью противостоять агрессивной среде кишечника, иметь подходящую поверхностную структуру для прикрепления к эпителию кишечника или слизи, вырабатывать метаболические молекулы для преодоления колонизационной резистентности других микроорганизмов

кишечника, регулировать доступность питательных веществ для обеспечения размножения, вызывать слабую иммуногенность для установления иммунной толерантности, способствовать эффективному межклеточному взаимодействию для формирования симбиотических отношений и обеспечивать гармоничное взаимодействие с хозяином (выбор хозяина и микробиома) [45].

### МИФ ПЯТЫЙ: «ПРИ ПРИЕМЕ АНТИБИОТИКОВ УПОТРЕБЛЯТЬ ПРОБИОТИКИ БЕСПОЛЕЗНО»

Несомненно, антибиотики играют важнейшую роль в лечении инфекций, однако их неконтролируемое применение привело к серьезным экологическим последствиям, а также к негативным последствиям для здоровья человека, таким как, например, рост числа штаммов с множественной устойчивостью и изменение микрофлоры человека, в частности кишечной микробиоты и ее функций [45]. Лечение антибиотиками нарушает микрофлору кишечника и снижает микробное разнообразие, что часто приводит к клиническим проявлениям в виде антибиотико-ассоциированной диареи, снижению колонизационной резистентности, что приводит к увеличению числа кишечных инфекций. До 30% пациентов, принимавших антибиотики, сталкиваются с острой диареей. Пациенты, находящиеся на стационарном лечении, имеют риск развития антибиотико-ассоциированной диареи (ААД) значительно выше, чем амбулаторные. Риск развития ААД выше у детей младше 2 лет и пожилых людей старше 65 лет.

Метаанализ S. Blaabjerg показал, что использование пробиотиков может снизить риск развития ААД на 51% [46]. Польза от использования пробиотиков для предотвращения ААД зависит от типа антибиотика, вызвавшего ААД, штамма/штаммов применяемого пробиотика, возраста пациента (ребенок, молодой или пожилой человек) и от того, находится пациент на стационарном или амбулаторном лечении. Положительная связь между употреблением пробиотиков и снижением риска развития ААД была обнаружена как у детей, так и у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет [47]. В связи с этим пробиотики были предложены в качестве «неинвазивной» альтернативной терапии или сопутствующей терапии антибиотиками с самыми высокими уровнями доказательности Всемирной гастроэнтерологической организацией [33].

### МИФ ШЕСТОЙ: «НЕ ВАЖНО, КАКОЙ ПРОБИОТИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ – МОНО- ИЛИ МУЛЬТИШТАММОВЫЙ»

Физиологические процессы, с помощью которых мультиштаммовые пробиотики оказывают свое воздействие, включают межклеточные взаимодействия, взаимодействие с тканями организма-хозяина и модуляцию иммунной системы. Некоторые мультиштаммовые пробиотики обладают более выраженным действием благодаря синергии и аддитивному эффекту входящих в их состав штаммов, что приводит к высокой адгезии к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта и подавлению патогенов в пищеварительном тракте [48]. Многие научные исследования показали, что мультиштаммовые пробиотические смеси

оказывают положительное влияние на широкий спектр заболеваний человека. Таким образом, можно предположить, что сочетание различных пробиотических микроорганизмов в одном продукте, вероятно, может обеспечить более эффективную защиту по сравнению с моноштаммовыми продуктами [49]. В исследовании, опубликованном С. Chapman в *European Journal of Nutrition*, изучалось, насколько полезны пробиотические смеси для здоровья и являются ли они более или менее эффективными, чем входящие в их состав штаммы, принимаемые по отдельности. Было проанализировано более 35 исследований по различным показаниям в рамках доклинических и клинических исследований на людях. Результаты этого анализа показали, что смеси, состоящие из мультиштаммовых пробиотиков, оказывали положительное влияние на конечные показатели, относящиеся к нескольким клиническим показаниям: синдром раздраженного кишечника, диарея, атопические заболевания кишечника и лечение инфекции *Helicobacter pylori*. Из шестнадцати исследований, в которых сравнивалось действие пробиотических смесей с действием их компонентов по отдельности, в двенадцати исследованиях (75%) мультиштаммовая смесь оказалась более эффективной ( $p \leq 0,01$ ). Примечательно, что в восьми исследованиях, показавших более высокую эффективность пробиотических смесей, использовались *Lactobacillus sp.*, а также другой штамм, не относящийся к бифидобактериям, и только в шести исследованиях использовались *Bifidobacterium sp.* вместе с *Lactobacillus*. Это говорит о большей эффективности *Lactobacillus* в составе смеси. Таким образом, был сделан вывод, что мультиштаммовые пробиотики были более эффективны, чем моноштаммовые, которые принимались по отдельности [50].

Мультиштаммовые пробиотики обладают преимуществами не только в отношении желудочно-кишечного тракта, выявил в своем метаанализе K. Tiderencel, который включал девять исследований, оценивающих эффективность пробиотиков при лечении сахарного диабета 2-го типа (СД2). Средний возраст участников проанализированных исследований составлял 55 лет. Было доказано, что мультиштаммовые пробиотики, содержащие от 7 до 100 млрд КОЕ *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus bulgaricus* и/или *Bifidobacterium lactis*, при приеме в течение 6–12 нед. были эффективны для улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с СД2 [51].

Таким образом, мультиштаммовые пробиотики могут иметь определенные терапевтические преимущества по сравнению с моноштаммовыми при различных клинических показаниях.

### МУЛЬТИШТАММОВЫЕ ПРОБИОТИКИ СЕМЕЙСТВА БАК-СЕТ

Мы используем в своей клинической практике мультиштаммовые пробиотики Бак-Сет Форте и Бак-Сет Беби. Эти пробиотические продукты отвечают всем описанным выше характеристикам, которые определяют их самое

высокое качество. Бактерии, входящие в состав комплексов Бак-Сет, производятся британской пробиотической компанией ADM Protexin Ltd. Жизнеспособность бактерий в капсулах Бак-Сет гарантирована оригинальной защитой и была изучена в модельных условиях желудочно-кишечного тракта *in vitro* (имитация желудочного и кишечного соков). Щадящая технология производства бактерий увеличивает их жизнеспособность, повышая выживаемость в присутствии желудочного сока, агрессивной среды дуоденальной зоны, обеспечивая тем самым высокий уровень жизнеспособных бактерий, попадающих в толстую кишку<sup>3</sup>. Эффективность и безопасность оригинальных пробиотиков Бак-Сет изучена в разных нозологиях: антимикробная активность штаммов Protexin (PXN) против *C. difficile*, влияние пробиотиков PXN на фекальный кальпротектин у пациентов с муковисцидозом; клиническая эффективность пробиотиков PXN при лечении детского атопического дерматита, при остром гастроэнтерите и запорах у детей, при лечении младенческих коликов, при лечении детской инфекции *H. pylori*, в качестве вспомогательного лечения пневмонии новорожденных, в профилактике некротизирующего энтероколита у недоношенных детей, эффективность пробиотиков PXN в отношении содержания минералов в грудном молоке и роста младенцев. Клиническая эффективность мультиштаммовых пробиотиков PXN была доказана во взрослой практике в качестве вспомогательного средства при метаболическом синдроме, при неалкогольной жировой болезни печени, при лечении функционального запора у мужчин, при синдроме раздраженного кишечника с преобладанием диареи, в качестве вспомогательного средства при лечении бактериального вагиноза, в профилактике рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей, при хронической и эпизодической мигрени [52–54].

Важно отметить, что пробиотические штаммы в составе препаратов Бак-Сет отличаются высоким качеством: имеют оригинальное происхождение, хранятся в Международном банке коллекций культур (NCIMB или CECT). Все штаммы идентифицированы методом секвенирования, включены в европейский реестр презумпции безопасности QPS, производство сертифицировано по системе GMP.

Эти материнские штаммы используются в качестве эталона, чтобы гарантировать отсутствие генетических изменений в бактериях с течением времени. Штаммы происходят из нескольких природных источников, таких как здоровые люди, овощи, молочные продукты, и не имеют статуса ГМО<sup>4</sup>.

Все вышеперечисленное обеспечивает генетическую стабильность бактерий, их высокую безопасность и предсказуемый эффект, оказываемый на организм.

В России проведены клинические исследования пробиотических продуктов Бак-Сет в разных нозологиях, таких как пищевая аллергия, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, острые инфекционные диареи, антибактериальная терапия, младенческие колики, респираторные инфекции [55–62].

В сравнительном исследовании моно- и мультиштаммовых пробиотиков при младенческих коликах мультипробиотик Бак-Сет Беби оказался эффективнее моноштаммового пробиотика, содержащего *L. reuteri*, а также симптоматической терапии в купировании младенческих коликов. Прием Бак-Сет Беби снижал длительность плача детей значительно быстрее, обеспечивая полное купирование коликов у 87,5% детей и уменьшение проявлений у 12,5%. Эффект Бак-Сет Беби связан с его способностью нормализовать кишечную микробиоту и снижать проницаемость кишечной стенки [58, 59].

Авторы статьи провели микробиологическое исследование бактерий Бак-Сет Форте. В результате исследования было подтверждено заявленное производителем количество  $2 \times 10^9$  КОЕ в 1 капсуле, посторонних бактерий в составе препарата выявлено не было. Было установлено, что консорциум бактерий обладает устойчивостью к антибиотикам группы  $\beta$ -лактамов, фторхинолонов, аминогликозидам 3-го поколения, что позволяет назначать Бак-Сет Форте во время приема соответствующих антибиотиков. Пробиотические штаммы пробиотического продукта Бак-Сет Форте проявляли собственный антагонизм к условно-патогенным представителям рода *Staphylococcus*, грибам рода *Candida*, кишечной палочке с гемолитической активностью. Исследователями была отмечена биосовместимость с доминирующими представителями кишечного микробиоценоза – *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Escherichia*, *Enterococcus*, что определяло способность изучаемых бактерий к колонизации слизистой кишечника. Подробный отчет о данном исследовании был опубликован несколько лет назад [62].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, не может быть настоящего здоровья или выздоровления от болезни, если в желудочно-кишечном тракте, от рта до ануса, не процветают колонии из более чем 100 трлн полезных микроорганизмов, которые помогают пищеварению, усвоению питательных веществ, выработке значительного количества витаминов и ферментов, препятствуют размножению патогенных бактерий и еще определяют многочисленные положительные эффекты, описанные выше. По мнению авторов, ежедневный прием проверенных качественных пробиотиков необходим современному человеку для поддержания здоровья, укрепления иммунной системы и качества жизни, являясь правилом хорошего тона. Прием пробиотиков/синбиотиков необходим для профилактики и лечения многочисленных заболеваний, причем не только органов пищеварения, но и за пределами ЖКТ. Пробиотики семейства Бак-Сет являются продуктами выбора во всех этих ситуациях, они содержат хорошо изученные, стабильные и безопасные штаммы, обладают клинически доказанными эффектами и высокой безопасностью.



<sup>3</sup> Official letter of ADM Protexin. Available at: <https://www.protexin.com/ourprobioticresearch/mobile/index.html#p=1>.

<sup>4</sup> Ibid.

## Список литературы / References

- Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506–514. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2014.66>.
- Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, Prescott SL, Reimer RA, Salminen SJ et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(8):491–502. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.75>.
- Hashempour-Baltork F, Sheikh M, Eskandarzadeh S, Tarkaf F, Tripathi DA, Khosravi-Darani K, Sadanov A. The Effect of Probiotics on Various Diseases and their Therapeutic Role: An Update Review. *J Pure Appl Microbiol*. 2021;15(3):1042–1058. <https://doi.org/10.22207/JPAM.15.3.17>.
- Schachtsiek M, Hammes WP, Hertel C. Characterization of *Lactobacillus coryniformis* DSM 20001T surface protein Cpf mediating coaggregation with and aggregation among pathogens. *Appl Environ Microbiol*. 2004;70(12):7078–7085. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.12.7078-7085.2004>.
- Oelschlaeger TA. Mechanisms of probiotic actions – A review. *Int J Med Microbiol*. 2010;300(1):57–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2009.08.005>.
- Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175(4):377–383. <https://doi.org/10.1503/cmaj.051603>.
- Schoster A, Kokotovic B, Permin A, Pedersen PD, Dal Bello F, Guardabassi L. In vitro inhibition of *Clostridium difficile* and *Clostridium perfringens* by commercial probiotic strains. *Anaerobe*. 2013;20:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.02.006>.
- Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Профилактика нарушений биоценоза у детей с острыми респираторными инфекциями, получающих антибактериальную терапию. *PMJ*. 2019;1(0):26–31. Режим доступа: [https://www.mj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.mj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_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;1(0):26–31. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye\\_bolezni/Profilaktika\\_narusheniy\\_biocenoza\\_u\\_detey\\_s\\_ostrymi\\_respiratornymi\\_infekciyami\\_poluchayuschih\\_antibakterialnyuyu\\_terapiyu/](https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Profilaktika_narusheniy_biocenoza_u_detey_s_ostrymi_respiratornymi_infekciyami_poluchayuschih_antibakterialnyuyu_terapiyu/).
- Saint-Cyr MJ, Haddad N, Taminiau B, Poezevara T, Quesne S, Amelot M et al. Use of the potential probiotic strain *Lactobacillus salivarius* SMXD51 to control *Campylobacter jejuni* in broilers. *Int J Food Microbiol*. 2017;247:9–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2016.07.003>.
- Carter A, Adams M, La Ragione RM, Woodward MJ. Colonisation of poultry by *Salmonella* Enteritidis S1400 is reduced by combined administration of *Lactobacillus salivarius* 59 and *Enterococcus faecium* PXN-33. *Vet Microbiol*. 2017;199:100–107. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2016.12.029>.
- Chingwaru W, Vidmar J. Potential of Zimbabwean commercial probiotic products and strains of *Lactobacillus plantarum* as prophylaxis and therapy against diarrhoea caused by *Escherichia coli* in children. *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(1):57–63. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2016.12.009>.
- Hussain SA, Patil GR, Reddi S, Yadav V, Pothuraju R, Singh RRB, Kapila S. Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) supplemented probiotic lassi prevents *Shigella* infiltration from epithelial barrier into systemic blood flow in mice model. *Microb Pathog*. 2017;102:143–147. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.11.023>.
- Sikorska H, Smoragiewicz W. Role of probiotics in the prevention and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42(6):475–481. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.08.003>.
- De Montijo-Prieto S, Moreno E, Bergillos-Meca T, Lasserrot A, Ruiz-López MD, Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. A *Lactobacillus plantarum* strain isolated from kefir protects against intestinal infection with *Yersinia enterocolitica* O9 and modulates immunity in mice. *Res Microbiol*. 2015;166(8):626–632. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2015.07.010>.
- Thomas DW, Greer FR; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; American Academy of Pediatrics Section on Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Probiotics and prebiotics in pediatrics. *Pediatrics*. 2010;126(6):1217–1231. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-2548>.
- Kumar S, Bansal A, Chakrabarti A, Singhi S. Evaluation of efficacy of probiotics in prevention of candida colonization in a PICU—a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2013;41(2):565–572. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31826a409c>.
- Näse L, Hatakka K, Savilahti E, Saxelin M, Pönkä A, Poussa T et al. Effect of long-term consumption of a probiotic bacterium, *Lactobacillus rhamnosus* GG, in milk on dental caries and caries risk in children. *Caries Res*. 2001;35(6):412–420. <https://doi.org/10.1159/000047484>.
- Li P, Gu Q. Complete genome sequence of *Lactobacillus plantarum* LZ95, a potential probiotic strain producing bacteriocins and B-group vitamin riboflavin. *J Biotechnol*. 2016;229:1–2. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2016.04.048>.
- Gu Q, Zhang C, Song D, Li P, Zhu X. Enhancing vitamin B12 content in soy-yogurt by *Lactobacillus reuteri*. *Int J Food Microbiol*. 2015;206:56–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.04.033>.
- Pompei A, Cordisco L, Amaretti A, Zanoni S, Matteuzzi D, Rossi M. Folate production by bifidobacteria as a potential probiotic property. *Appl Environ Microbiol*. 2007;73(1):179–185. <https://doi.org/10.1128/AEM.01763-06>.
- Nova E, Wörnberg J, Gómez-Martínez S, Diaz LE, Romeo J, Marcos A. Immunomodulatory effects of probiotics in different stages of life. *Br J Nutr*. 2007;98(Suppl. 1):90–95. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832983>.
- Sanders ME, Gibson GR, Gill HS, Guarner F. Probiotics: their potential to impact human health. *Council for Agricultural Science and Technology Issue Paper*. 2007;36:1–20. Available at: <https://centaur.reading.ac.uk/13017>.
- Schellenberg J, Smoragiewicz W, Karska-Wysocki B. A rapid method combining immunofluorescence and flow cytometry for improved understanding of competitive interactions between lactic acid bacteria (LAB) and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in mixed culture. *J Microbiol Methods*. 2006;65(1):1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jmimet.2005.06.018>.
- Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I et al. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*. 2005;116(5):762–767. <https://doi.org/10.1002/ijc.21115>.
- Vandenbergh PA. Lactic acid bacteria, their metabolic products and interference with microbial growth. *FEMS Microbiol Rev*. 1993;12:221–238. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.1993.tb00020.x>.
- Guillot JF. Probiotic feed additives. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003;26:52–55. Available at: <https://www.scirp.org/reference/referencespapers?referenceid=3035544>.
- Isolauri E, Sütas Y, Kankaanpää P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):444S–450S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/73.2.444s>.
- Brandão RL, Castro IM, Bambilra EA, Amaral SC, Fietto LG, Tropa MJ et al. Intracellular signal triggered by cholera toxin in *Saccharomyces boulardii* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64(2):564–568. <https://doi.org/10.1128/AEM.64.2.564-568.1998>.
- Borchers AT, Selmi C, Meyers FJ, Keen CL, Gershwin ME. Probiotics and immunity. *J Gastroenterol*. 2009;44(1):26–46. <https://doi.org/10.1007/s00535-008-2296-0>.
- Chan PL, Lauw S, Ma KL, Kei N, Ma KL, Wong YO et al. ProBioQuest: a database and semantic analysis engine for literature, clinical trials and patents related to probiotics. *Database*. 2022;2022:baac059. <https://doi.org/10.1093/database/baac059>.
- Goh A, Budijono B, Lim C, Chew EH, Yap K. An In-House Developed Probiotics Database E-Reference Information for Healthcare Professionals. *Stud Health Technol Inform*. 2024;310:239–243. <https://doi.org/10.3233/SHIT1230963>.
- Tsifintaris M, Kiouisi DE, Repanas P, Kamarinou CS, Kavakiotis I, Galanis A. Probio-Ichnos: A Database of Microorganisms with In Vitro Probiotic Properties. *Microorganisms*. 2024;12(10):1955. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12101955>.
- Liaskovskii TM, Podgorskii VS. *Mikrobiol Z*. 2005;67(6):104–112. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16493892>.
- Pandey KR, Naik SR, Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J Food Sci Technol*. 2015;52(12):7577–7587. <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1921-1>.
- Koretz RL. Probiotics in Gastroenterology: How Pro Is the Evidence in Adults? *Am J Gastroenterol*. 2018;113(8):1125–1136. <https://doi.org/10.1038/s41395-018-0138-0>.
- Hoveyda N, Heneghan C, Mahtani KR, Perera R, Roberts N, Glasziou P. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:15. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-9-15>.
- Szajewska H, Guarino A, Hojsak I, Indrio F, Kolacek S, Shamir R et al.; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Use of probiotics for management of acute gastroenteritis: a position paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(4):531–539. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000320>.
- González-Rodríguez I, Sánchez B, Ruiz L, Turroni F, Ventura M, Ruas-Madiedo P et al. Role of extracellular transaldolase from *Bifidobacterium bifidum* in mucin adhesion and aggregation. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(11):3992–3998. <https://doi.org/10.1128/AEM.08024-11>.
- Zhu D, Sun Y, Liu F, Li A, Yang L, Meng XC. Identification of surface-associated proteins of *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* KLD5.2.0603 by enzymatic shaving. *J Dairy Sci*. 2016;99(7):5155–5172. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10581>.
- Wei X, Yan X, Chen X, Yang Z, Li H, Zou D et al. Proteomic analysis of the interaction of *Bifidobacterium longum* NCC2705 with the intestine cells Caco-2 and identification of plasmingogen receptors. *J Proteomics*. 2014;108:89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2014.04.038>.
- Tabasco R, de Palencia PF, Fontecha J, Peláez C, Requena T. Competition mechanisms of lactic acid bacteria and bifidobacteria: fermentative metabolism and colonization. *LWT Food Sci Technol*. 2014;55(2):680–684. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2013.10.004>.
- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashirades S et al. Personalized Gut Mucosal Colonization Resistance to Empiric Probiotics

- Is Associated with Unique Host and Microbiome Features. *Cell*. 2018;174(6):1388–1405.e21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>.
43. Xiao Y, Zhai Q, Zhang H, Chen W, Hill C. Gut Colonization Mechanisms of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium*: An Argument for Personalized Designs. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2021;12:213–233. <https://doi.org/10.1146/annurev-food-061120-014739>.
  44. Ki Cha B, Mun Jung S, Hwan Choi C, Song ID, Woong Lee H, Joon Kim H et al. The effect of a multispecies probiotic mixture on the symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(3):220–227. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31825712b1>.
  45. Silverman MA, Konnikova L, Gerber JS. Impact of Antibiotics on Necrotizing Enterocolitis and Antibiotic-Associated Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(1):61–76. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.09.010>.
  46. Blaabjerg S, Artzi DM, Aabenhus R. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Outpatients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Antibiotics*. 2017;6(4):21. <https://doi.org/10.3390/antibiotics6040021>.
  47. Jafarnejad S, Shah-Bidar S, Speakman JR, Parastui K, Daneshi-Maskooni M, Djafarian K. Probiotics Reduce the Risk of Antibiotic-Associated Diarrhea in Adults (18–64 Years) but Not the Elderly (>65 Years): A Meta-Analysis. *Nutr Clin Pract*. 2016;31(4):502–513. <https://doi.org/10.1177/0884533616639399>.
  48. Kwojci ID, Aiyegoro OA, Okpeku M, Adeleke MA. Multi-Strain Probiotics: Synergy among Isolates Enhances Biological Activities. *Biology*. 2021;10(4):322. <https://doi.org/10.3390/biology10040322>.
  49. Toscano M, De Grandi R, Pastorelli L, Vecchi M, Drago L. A consumer's guide for probiotics: 10 golden rules for a correct use. *Dig Liver Dis*. 2017;49(11):1177–1184. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.07.011>.
  50. Chapman CM, Gibson GR, Rowland I. Health benefits of probiotics: are mixtures more effective than single strains? *Eur J Nutr*. 2011;50(1):1–17. <https://doi.org/10.1007/s00394-010-0166-z>.
  51. Tiderencel KA, Hutcheon DA, Ziegler J. Probiotics for the treatment of type 2 diabetes: A review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;36(1):e3213. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3213>.
  52. Kianifar H, Ahanjian H, Grover Z, Jafari S, Noorbakhsh Z, Khakshour A et al. Synbiotic in the management of infantile colic: a randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):801–805. <https://doi.org/10.1111/jpc.12640>.
  53. Ishaque SM, Khosrozaman SM, Ahmed DS, Sah MP. A randomized placebo-controlled clinical trial of a multi-strain probiotic formulation (Bio-Kult®) in the management of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):71. <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0788-9>.
  54. Yala ET. The Clinical Efficacy of Multi-strain Probiotics (Protexin) in the Management of Acute Gastroenteritis in Children Two Months to Two Years Old. *PIDSP Journal*. 2010;11(2):86–91. Available at: [http://pidsphil.org/pdf/Journal\\_12312011/jo39\\_ja05.pdf](http://pidsphil.org/pdf/Journal_12312011/jo39_ja05.pdf).
  55. Захарова ИН, Ардатская МД, Сугян НГ. Влияние мультиштаммового пробиотика на метаболическую активность кишечной микрофлоры у детей грудного возраста с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта: результаты плацебоконтролируемого исследования. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):68–73. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
  56. Zakharova IN, Ardatskaya MD, Sugyan NG. The Effect of Multi-Strain Probiotic on the Metabolic Activity of the Intestinal Microflora in Infants with Functional Disorders of the Gastrointestinal Tract: the Results of a Placebo-Controlled Study. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):68–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1501>.
  57. Мухортых ВА, Ларькова ИА, Ревякина ВА. Опыт применения мультиштаммового пробиотика у детей с гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии. *Вопросы детской диетологии*. 2018;16(4):57–61. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2018/tom-16-nomer-4/35206>.
  58. Mukhortykh VA, Lar'kova IA, Revyakina VA. An experience of using a multi-strain probiotic in children with gastrointestinal manifestations of food allergy. *Pediatric Nutrition*. 2018;16(4):57–61. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-detskoj-dietologii/2018/tom-16-nomer-4/35206>.
  59. Горелов АВ, Мелехина ЕВ, Сидельникова ЭС. Разработка патогенетически обоснованных подходов к терапии детей раннего возраста, больных острыми респираторными инфекциями, требующих назначения антибактериальных препаратов. *Медицинский совет*. 2019;17(17):208–216. <https://doi.org/10.21518/2019-17-208-216>.
  60. Gorelov AV, Melekhina EV, Sidelnikova ES. Development of pathogenetically justified approaches to therapy of young children with acute respiratory infections requiring antibacterial drugs. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;17(17):208–216. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2019-17-208-216>.
  61. Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН, Кондратьева АЕ. Моно- или мультипробиотики? Сравнительное клиническое исследование разных терапевтических стратегий при младенческих коликах. *Медицинский совет*. 2023;17(17):23–32. <https://doi.org/10.21518/ms2023-313>.
  62. Novikova VP, Magamedova DM, Blinov AE, Varlamova ON, Kondratieva AE. Mono- or multistrain probiotics? Comparative clinical study of different therapeutic strategies for infantile colic. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(17):23–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-313>.
  63. Новикова ВП, Магамедова ДМ, Блинов АЕ, Варламова ОН. Клиническое течение младенческих колик на фоне лечения моно- и мультипробиотиками. *Медицинский совет*. 2024;18(1):190–196. <https://doi.org/10.21518/ms2024-038>.
  64. Novikova VP, Magamedova DM, Blinov AE, Varlamova ON. Clinical course of infant colic during treatment with mono- and multiprobiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-038>.
  65. Панова ЛД, Хисматуллина ЗР, Давлетбаева ГА, Панова АН, Булатова СТ. Иммунопробиотик в педиатрии: от концепции к практике. *Медицинский совет*. 2022;16(1):212–224. <https://doi.org/10.21518/2019-17-212-224>.
  66. Panova LD, Khismatullina ZR, Davletbayeva GA, Panova AN, Bulatova ST. Immunoprotective in pediatrics: from concept to practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):212–224. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2019-17-212-224>.
  67. Захарова ИН, Кошечкин СИ, Одинцова ВЕ, Романов ВА, Попенко АС, Первишко ОВ и др. Анализ влияния пробиотика на клинические проявления и тяжесть течения острых респираторных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(1):163–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.
  68. Zakharova IN, Koshechkin SI, Odintsova VE, Romanov VA, Popenko AS, Pervishko OV et al. Analysis of probiotic's impact on the clinical manifestations and severity of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(1):163–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-330>.
  69. Плотникова ЕЮ, Захарова ЮВ. Иммуномодулирующие эффекты пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020;15(1):135–144. <https://doi.org/10.21518/2019-17-135-144>.
  70. Plotnikova EY, Zakharova YV. Immunomodulatory effects of probiotics. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;15(1):135–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2019-17-135-144>.

### 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:

**Плотникова Екатерина Юрьевна**, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии, последипломной подготовки и сестринского дела, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; eka-pl@rambler.ru

**Захарова Юлия Викторовна**, д.м.н., профессор кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии, Кемеровский государственный медицинский университет; 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; yuz@bk.ru

### Information about the authors:

**Ekaterina Yu. Plotnikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Outpatient Therapy, Postgraduate Training and Nursing, Head of the Course of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; eka-pl@rambler.ru

**Yuliya V. Zakharova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University; 22a, Voroshilov St., Kemerovo, 650029, Russia; yuz@bk.ru

# Критерии отнесения детей к группам риска по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям

И.И. Пшеничникова<sup>1,2,3✉</sup>, pshenichnikovaii@rmapo.ru, М.Е. Ежов<sup>4</sup>, И.И. Трунина<sup>2,5</sup>, И.М. Османов<sup>1,5</sup>, А.В. Мирошина<sup>2,3</sup>, С.Н. Борзакова<sup>1,2,3</sup>, И.Н. Захарова<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

<sup>4</sup> Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

<sup>5</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

## Резюме

Атеросклероз, формирующийся с ранних лет, обуславливает значительную долю сердечно-сосудистой заболеваемости во взрослом возрасте. При этом распространенность ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемий среди детей в отдельных регионах Российской Федерации достигает двузначных значений. Новый приказ № 211н Минздрава России предусматривает таргетный липидный скрининг в возрасте 6 и 10 лет, однако конкретные клинико-anamnestические основания и критерии выделения детей группы риска пока не регламентированы. Настоящая работа представляет аналитический обзор федеральных нормативных актов, действующих клинических рекомендаций и отечественных многоцентровых исследований (2014–2024 гг.), на основе которого сформулирован перечень показаний к направленному определению липидного профиля у детей и подростков. Предлагаемый чек-лист включает 17 клинико-anamnestических и фенотипических критериев, сгруппированных в восемь блоков: (1) наследственная предрасположенность, (2) фенотипические маркеры гиперлипидемии, (3) наличие избыточной массы тела/ожирения, (4) стойкое повышение артериального давления, (5) тяжелые метаболические и системные заболевания, (6) врожденные и приобретенные пороки сердца, (7) модифицируемые поведенческие факторы, (8) перенесенные кардиотоксичные состояния. Наличие одного ключевого либо двух дополнительных признаков служит основанием для расширенного липидного спектра с последующим наблюдением. Представленная модель не обладает нормативным статусом и отражает позицию авторского коллектива; она предназначена для экспертного обсуждения, совершенствования и дальнейшей клинической валидации. Предлагаемый инструмент легко интегрируется в электронные медицинские карты, автоматизируя маршрутизацию пациентов и формируя основу для проспективных исследований российских педиатрических когорт.

**Ключевые слова:** атеросклероз, подростки, группы риска, семейный анамнез, ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, профилактика, хронические заболевания, пороки сердца, образ жизни, скрининг, холестерин

**Для цитирования:** Пшеничникова ИИ, Ежов МЕ, Трунина ИИ, Османов ИМ, Мирошина АВ, Борзакова СН, Захарова ИН. Критерии отнесения детей к группам риска по атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеваниям. *Медицинский совет.* 2025;19(11):206–211. <https://doi.org/10.21518/ms2025-275>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Criteria for classifying children into risk groups according to atherosclerotic cardiovascular diseases

Irina I. Pshenichnikova<sup>1,2,3✉</sup>, pshenichnikovaii@rmapo.ru, Marat V. Ezhov<sup>4</sup>, Inna I. Trunina<sup>2,5</sup>, Ismail M. Osmanov<sup>1,5</sup>, Aleksandra V. Miroshina<sup>2,3</sup>, Svetlana N. Borzakova<sup>1,2,3</sup>, Irina N. Zakharova<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

<sup>4</sup> National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

<sup>5</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

**Abstract**

Atherosclerosis, which begins early in life, accounts for a significant share of cardiovascular diseases in adulthood. At the same time, the prevalence of obesity, high blood pressure and dyslipidemia among children in certain regions of the Russian Federation reaches double figures. New order No. 211n of the Ministry of Health of Russia provides for the targeted lipid screening of children aged 6 and 10 years, however specific clinical and anamnestic grounds and criteria for being qualified as children at risk have not yet been regulated. This paper presents an analytical review of federal regulatory acts, current clinical guidelines and national multicenter studies (2014–2024), which gave rise to a list of indications for targeted screening for lipid profile in children and adolescents. The proposed checklist includes 17 clinical, anamnestic and phenotypic criteria grouped into eight blocks: (1) hereditary predisposition, (2) phenotypic markers for hyperlipidemia, (3) the presence of overweight/obesity, (4) resistant hypertension, (5) severe metabolic and systemic diseases, (6) congenital and acquired valvular heart diseases, (7) modifiable behavioural factors, (8) earlier cardiotoxic conditions. The presence of one key or two additional symptoms serves as a basis for an extended lipid panel testing and subsequent follow-up care. The presented model does not have a regulatory status and reflects the point of view of the authors' team; it is intended for expert discussion, improvement and further clinical validation. The proposed tool can be easily integrated into electronic health records, automating patient routing and creating the groundwork for prospective studies of Russian pediatric cohorts.

**Keywords:** atherosclerosis, adolescents, risk groups, family history, obesity, high blood pressure, dyslipidemia, prevention, chronic diseases, heart defects, lifestyle, screening, cholesterol

**For citation:** Pshenichnikova II, Ezhov MV, Trunina IN, Osmanov IM, Miroshina AV, Borzakova SN, Zakharova IN. Criteria for classifying children into risk groups according to atherosclerotic cardiovascular diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(11):206–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-275>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Атеросклероз и связанные с ним сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой длительно формирующийся процесс, начало которого нередко приходится на детский возраст [1]. Имеются убедительные данные, что факторы риска, выявленные в детстве, ускоряют развитие атеросклероза и, как правило, сохраняются во взрослой жизни [2]. Последние десятилетия отмечены ростом распространенности традиционных факторов риска ССЗ среди детей и подростков [3, 4]. К ним относятся избыточная масса тела, артериальная гипертензия, дислипидемии и снижение физической активности. В одномоментном исследовании, проведенном в 17 регионах России в 2013–2015 гг., были проанализированы факторы риска атеросклеротических заболеваний у детей по данным центров здоровья. Частота избыточной массы тела (МТ), ожирения, повышенного артериального давления и гиперхолестеринемии (ГХС) составила, соответственно, 18,2, 6,9, 5,2 и 3,0% у мальчиков и 15,9, 5,3, 4,8 и 4,1% среди девочек. Частота ГХС превышала стандартизованные показатели (3,5%) по 17 регионам РФ в Пермском крае (18,8%), Чувашской Республике (6,9%) и Владимирской области (8,5%). Максимальная частота избыточной МТ и ожирения наблюдалась в Пермском крае – 39,1 и 17,1%. Распространенность повышенного АД превышала стандартизованные показатели (4,9%) по 17 регионам РФ в два раза – в Воронежской области (10,6%) и в три раза в регионе ХМАО – Югра (15,2%) [4]. В региональном скрининговом исследовании, проведенном в Республике Татарстан, у 35% детей 10-летнего возраста выявлен повышенный уровень общего холестерина крови, а у 7% – повышенное артериальное давление [3].

Это подчеркивает необходимость раннего выявления и коррекции факторов риска у несовершеннолетних.

Для профилактики раннего развития ССЗ особое значение имеет выделение групп риска уже в детском и подростковом возрасте. К детям группы риска относят пациентов, имеющих отягощающие анамнестические, клинические или поведенческие признаки, ассоциированные с повышенным сердечно-сосудистым риском [1]. Выявление групп риска позволяет правильно определить объем дополнительных обследований и проводить мероприятия по снижению потенциальных угроз здоровью. В частности, обновленные нормативные документы Министерства здравоохранения РФ (Приказ Минздрава России № 211н от 14.04.2025 г., вступающий в силу с 01.09.2025 г. взамен утратившего силу Приказа № 514н) предписывают проведение экспресс-оценки уровня общего холестерина в крови у детей 6 и 10 лет, относящихся к группе риска, а также занесение в медкарту ребенка не только показателей роста и веса, но и величину отклонения массы тела от нормы<sup>1</sup>. Это нововведение отражает современную стратегию раннего выявления значимых нарушений липидного обмена. Ниже представлен актуализированный перечень критериев отнесения детей и подростков к группам риска по развитию атеросклеротических ССЗ, составленный на основании действующих рекомендаций и нормативных документов.

<sup>1</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации. О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних: приказ Минздрава России от 10 авг. 2017 г. №514н (ред. от 19 нояб. 2020 г.). Зарег. в Минюсте РФ 18 авг. 2017 г. №47855. 46 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_223058](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_223058) (дата обращения: 22.06.2025); Министерство здравоохранения Российской Федерации. Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними профилактических медицинских осмотров...: приказ Минздрава России от 14 апр. 2025 г. №211н. Зарег. в Минюсте РФ 22 мая 2025 г. №82300. 60 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_505879](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_505879) (дата обращения: 22.06.2025).

## КРИТЕРИИ ОТНЕСЕНИЯ ДЕТЕЙ К ГРУППАМ РИСКА

**Отягощенный семейный анамнез раннего ССЗ.** Наличие у близких родственников (родителей, бабушек/дедушек, родных тетей или дядей) случаев раннего сердечно-сосудистого заболевания – инфаркта миокарда, инсульта или внезапной сердечной смерти. Критическим порогом принято считать возраст < 55 лет у мужчин и < 65 лет у женщин [5, 6]. Кроме того, к тому же блоку относится подтвержденная гиперхолестеринемия у одного из родителей (ЛНП-холестерин  $\geq 4,1$  ммоль/л [160 мг/дл] или текущая гиполипидемическая терапия) независимо от наличия клинических событий [7]. Такой анамнез указывает на наследственную предрасположенность к раннему атеросклерозу и требует более пристального наблюдения за ребенком.

**Избыточная масса тела или ожирение.** Ожирение у детей диагностируют при индексе массы тела выше +2 SDS (Standard Deviation Score, z-оценка – показатель, отражающий, на сколько стандартных отклонений индивидуальное значение отличается от среднего в соответствующей возрастно-половой группе) для пола и возраста; значения между +1 SDS и +2 SDS расцениваются как избыточная масса тела [8]. Ожирение в детском возрасте тесно связано с метаболическими нарушениями (инсулинорезистентность, дислипидемия) и значительно повышает риск преждевременного развития атеросклероза [7]. Дети с ожирением должны получать рекомендации по коррекции питания и повышению физической активности, а также обследоваться на наличие сопутствующих факторов риска (артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена и др.).

**Артериальная гипертензия.** Повышенные значения артериального давления (АД), равные или превышающие 95-й перцентиль для пола, возраста и роста ребенка при повторных измерениях, квалифицируются как артериальная гипертензия (АГ) у детей. Несмотря на частое бессимптомное течение, детская АГ приводит к формированию гипертрофии миокарда левого желудочка и ускоренному поражению сосудов [7, 9]. При подтверждении диагноза необходимо провести углубленное обследование (для исключения вторичных причин АГ, например заболеваний почек, эндокринных органов) и своевременно начать коррекцию образа жизни, а при необходимости – медикаментозное лечение АГ.

**Хронические заболевания, ассоциированные с высоким кардиоваскулярным риском.** Наличие у ребенка ряда хронических болезней автоматически относит его к группе высокого риска по ССЗ. К таким состояниям прежде всего относятся сахарный диабет 1-го или 2-го типа, поскольку длительная гипергликемия существенно ускоряет развитие атеросклероза за счет эндотелиальной дисфункции, хронического воспаления и окислительной модификации липопротеинов [10]. Кроме того, значимый риск формирует хроническая болезнь почек (ХБП) с прогрессирующим снижением функции почек [11], а также системные аутоиммунные заболевания с васкулитами. Эти заболевания сопровождаются хроническим воспалением и эндотелиальной дисфункцией, что повышает риск преждевременной ишемической болезни сердца.

**Нарушения анатомии и функции сердца.** Дети с врожденными и приобретенными пороками сердца относятся

к группе риска развития сердечно-сосудистых осложнений. К врожденным порокам (МКБ-10: Q20–Q28) относятся разнообразные аномалии сердца и крупных сосудов (дефекты перегородок, коарктация аорты, тетрада Фалло и др.), которые приводят к хронической перегрузке сердца и сосудов [12]. Известно, что у детей с двухстворчатым аортальным клапаном необходим контроль уровня общего холестерина в сыворотке крови, т. к. его повышение сопряжено с преждевременным старением клапана и нарушением его функции [13]. Приобретенные пороки (МКБ-10: I34–I38, например, ревматические поражения клапанов) также ассоциированы с длительной гемодинамической нагрузкой и склеротическими изменениями миокарда. Наличие порока сердца требует диспансерного наблюдения и профилактики осложнений.

**Неблагоприятные факторы образа жизни.** К модифицируемым факторам риска, начинающим действовать уже в детстве, относят низкую физическую активность, нездоровое питание и курение [1]. Гиподинамия, нарушение режима дня у детей приводят к избыточному весу, снижению толерантности к глюкозе и нарушению липидного профиля<sup>2</sup>. Курение (в т. ч. пассивное воздействие табачного дыма) оказывает прямое повреждающее влияние на эндотелий сосудов и ускоряет формирование атеросклеротических изменений. Несбалансированное питание (избыток насыщенных жиров, соли и сахара) способствует развитию ожирения, гипертонии и дислипидемии [14]. Наличие любого из этих поведенческих факторов (особенно в комбинации) является основанием отнести ребенка к группе риска и активно проводить коррекцию образа жизни совместно с его семьей.

**Перенесенные тяжелые заболевания и синдромы.** Определенные заболевания, перенесенные в детстве, могут приводить к отдаленному поражению сердечно-сосудистой системы. В первую очередь к ним относятся онкологические заболевания у детей, лечение которых проводится с применением химиотерапии и/или лучевой терапии. Такие пациенты в дальнейшем сталкиваются со значительно более высоким риском ССЗ (по данным исследований, риск возрастает в несколько раз по сравнению со средним по популяции) [15]. Отдаленные кардиотоксические эффекты антрациклиновых препаратов и лучевого воздействия на сердце и сосуды могут приводить к преждевременному атеросклерозу [16]. Еще один пример – болезнь Кавасаки, острый системный васкулит детского возраста, поражающий стенки артерий (преимущественно коронарных). У части пациентов болезнь Кавасаки вызывает аневризмы коронарных артерий, и даже после выздоровления дети (особенно с коронарными осложнениями) имеют повышенный риск ишемической болезни сердца в будущем [17].

Таким образом, отягощенный анамнез, включающий подобные тяжелые состояния, должен учитываться при стратификации риска и определении групп пациентов, нуждающихся в усиленном диспансерном наблюдении и профилактике сердечно-сосудистых факторов риска.

Для выявления детей из группы риска на амбулаторном этапе рекомендуется использовать следующий чек-лист, который необходимо заполнять во время приема врача (*таблица*).

<sup>2</sup> World Health Organization. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Geneva: WHO; 2020. 103 p.

## ПРАВИЛО ОТБОРА

■ Скрининг липидного профиля (ОХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, ТГ) проводится, если:

- отмечен  $\geq 1$  ключевой критерий или
- отмечено  $\geq 2$  дополнительных критериев.

### ■ Как использовать

**Заполните** чек-лист при любом обращении.

При наличии  $\geq 1$  ключевого или  $\geq 2$  дополнительных критериев назначьте:

- общий и фракционный холестерин (ЛВП, ЛНП), ТГ;
- оценку вторичных причин при необходимости.

**Нормальные значения** – повторная проверка в возрасте следующего скрининга (10 лет).

**Патологические показатели** – наблюдение у кардиолога/липидолога, коррекция образа жизни, при показаниях – медикаментозная терапия.

*Чек-лист можно интегрировать в любую электронную медицинскую систему: при выборе «да» система автоматически генерирует направление на липидный профиль.*

● **Таблица.** Выбор детей (6 и 10 лет) для целевого скрининга холестерина (ориентирован на Приказ Минздрава РФ № 211н, ред. 14.04.2025 г., но может заполняться при любом обращении)

● **Table.** Selection of children (aged 6 and 10 years) for targeted cholesterol screening (focused on Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 211н, amended on 14.04.2025, but can be filled out upon any request)

№	Критерий	Порог/уточнение (для пола и возраста, если применимо)	Кат.*	✓
<b>Блок 1. Семейный/генетический фактор</b>				
1	Семейный анамнез ранних ССЗ и/или подтвержденная гиперхолестеринемия у одного из родителей или текущая терапия статином	Инфаркт миокарда, инсульт, внезапная коронарная смерть или коронарная реваскуляризация у ♂ < 55 лет / ♀ < 65 лет/ гиперхолестеринемия с ЛНП $\geq 4,1$ ммоль/л [160 мг/дл]	К	<input type="checkbox"/>
2	Семейная гиперхолестеринемия	Клинически или генетически подтвержденная гетеро-/гомозиготная форма	К	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 2. Фенотипические признаки гиперлипидемии</b>				
3	Ксантомы, ксантелазмы, липоидная дуга роговицы	По данным осмотра дерматолога или офтальмолога	К	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 3. Антропометрия</b>				
4	Ожирение	ИМТ > +2 SDS (ВОЗ z-score)	К	<input type="checkbox"/>
5	Избыточная масса	+1 $\leq$ ИМТ $\leq$ +2 SDS	Д	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 4. Артериальное давление</b>				
6	Артериальная гипертензия	САД и/или ДАД $\geq 95$ -го перц. на $\geq 3$ визитах	К	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 5. Хронические/метаболические заболевания</b>				
7	Сахарный диабет 1-го или 2-го типа	–	К	<input type="checkbox"/>
8	Хроническая болезнь почек	Стадия $\geq 2$ (СКФ < 90 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> $\geq 3$ мес.) или альбуминурия $\geq A2$	К	<input type="checkbox"/>
9	Системные аутоиммунные васкулиты (СКВ, ЮРА и др.)	–	Д	<input type="checkbox"/>
10	Продолжительная ГКС-терапия	Системные ГКС <b>или</b> высокие ингаляционные дозы > 3 мес.	Д	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 6. Кардиология</b>				
11	Врожденные/приобретенные пороки сердца	МКБ-10 Q20–28, I34–I38	Д	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 7. Факторы образа жизни</b>				
12	Активное курение	Любой уровень	Д	<input type="checkbox"/>
13	Пассивное курение $\geq 30$ мин/сут	–	Д	<input type="checkbox"/>
14	Низкая физическая активность	<60 мин умеренно-высокой активности/сут	Д	<input type="checkbox"/>
15	Диета с избытком насыщенных жиров/соли/свободных сахаров	<400 г овощей-фруктов/сут или >10% ккал из свободных сахаров	Д	<input type="checkbox"/>
<b>Блок 8. Перенесенные состояния/терапии</b>				
16	Онкологические заболевания с ХТ/ЛТ в анамнезе (до 18 лет)	–	Д	<input type="checkbox"/>
17	Болезнь Kawasaki с коронарными осложнениями	–	Д	<input type="checkbox"/>

\* Категория признака:

- **К (ключевой – может быть маркирован красным цветом)** – для назначения скрининга достаточно  $\geq 1$  признака.
- **Д (дополнительный – может быть маркирован желтым цветом)** – скрининг показан при наличии  $\geq 2$  признаков данной категории.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделение групп риска в педиатрической когорте является важной стратегией профилактики атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. На основании проанализированных нами источников выделены наиболее распространенные факторы риска, которые позволяют на уровне поликлинического звена выявить детей, предрасположенных к раннему развитию ССЗ, и правильно их маршрутизировать. Такие пациенты нуждаются в более тщательном медицинском наблюдении, проведении дополнительных обследований (например, анализ липидного профиля крови, ультразвуковая оценка сонных артерий) и коррекции выявленных нарушений. К последним относятся профилактические меры по коррекции образа жизни (диета, физическая активность, предотвращение пассивного курения) и при необходимости лечение

выявленных отклонений (контроль АД, уровня глюкозы, липид-снижающая терапия по показаниям).

Своевременная работа с детьми из группы риска способна предотвратить развитие клинических форм атеросклероза в последующей жизни. Популяции, у которых с детского возраста поддерживаются оптимальные уровни факторов риска, впоследствии значительно реже страдают коронарным атеросклерозом. Таким образом, реализация профилактических мер в детском и подростковом возрасте может внести вклад в снижение бремени сердечно-сосудистых заболеваний трудоспособного населения. Перечисленные критерии помогут практикующим врачам своевременно выявлять детей из группы риска и проводить необходимые профилактические мероприятия. 

Поступила / Received 07.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.06.2025

Принята в печать / Accepted 27.06.2025

## Список литературы / References

1. Кисляк ОА, Леонтьева ИВ, Стародубова АВ, Александров АА, Бубнова МГ, Вараева ЮР и др. Евразийские клинические рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте (2023). *Евразийский кардиологический журнал*. 2023;(3):6–35. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>.  
Kislyak OA, Leontyeva IV, Starodubova AV, Alersandrov AA, Bubnova MG, Varaeva YuR et al. Eurasian clinical guidelines for the prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence (2023). *Eurasian Heart Journal*. 2023;(3):6–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-3-6-35>.
2. Hauk L. NHLBI expert panel releases guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children. *American Family Physician*. 2012;86(8):776–781. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2012/1015/p776.html>.
3. Садыкова ДИ, Камалова АА, Рахмаева РФ, Макарова ТП, Мельникова ЮС, Галимова ЛФ и др. Региональный опыт проведения универсального скрининга на общий холестерин у детей. *Фарматека*. 2023;30(4-5):104–108. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.104-108>.  
Sadykova DI, Kamalova AA, Rakhmaeva RF, Makarova TP, Melnikova YuS, Galimova LF et al. Regional experience with universal screening for total cholesterol in children. *Farmateka*. 2023;30(4-5):104–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2023.4-5.104-108>.
4. Трунина ИИ, Буланова НА, Щелькалина СП, Иванов ГТ, Старунова ОА. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей и подростков по данным центров здоровья. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(2):69–77. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77>.  
Trunina II, Bulanova NA, Shchelykalina SP, Ivanov GG, Starunova OA. Prevalence of risk factors of cardiovascular diseases in children and adolescents based on the data from health centers. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(2):69–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-2-69-77>.
5. Бажан СС, Ершова АИ, Мешков АН, Соколов АА, Ежов МВ, Кухарчук ВВ и др. Семейная гиперхолестеринемия: клинические рекомендации. М.; 2018. 82 с. Режим доступа: <https://pravo.ppt.ru/klinicheskie-rekomendatsii/217207>.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
7. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl. 5):S213–S256. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2107C>.
8. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ. *Ожирение у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 94 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_481753](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_481753).
9. Агапитов ЛИ, Александров АА, Баранов АА. *Артериальная гипертензия у детей: клинические рекомендации*. М.; 2025. 112 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_325241](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_325241).
10. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ. *Сахарный диабет 1 типа у детей: клинические рекомендации*. М.; 2023. 140 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_421693](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_421693).
11. Эмирова ХМ, Абасеева ТЮ. *Хроническая болезнь почек у детей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 129 с. Режим доступа: <https://www.consultant.ru/legalnews/27183>.
12. Авраменко АА, Алекаян БГ, Аракелян ВС. *Коарктация аорты: клинические рекомендации*. М.; 2023. 76 с. Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_441648](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_441648).
13. Magni P. Bicuspid aortic valve, atherosclerosis and changes of lipid metabolism: Are there pathological molecular links? *J Mol Cell Cardiol*. 2019;129:231–235. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.03.004>.
14. Vos MB, Kaar JL, Welsh JA, Van Horn LV, Feig DL, Anderson CAM et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Hypertension. Added Sugars and Cardiovascular Disease Risk in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(19):e1017–e1034. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000439>.
15. Lipshultz SE, Franco VI, Miller TL, Colan SD, Sallan SE. Cardiovascular disease in adult survivors of childhood cancer. *Annu Rev Med*. 2015;66:161–176. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-070213-054849>.
16. Armenian SH, Armstrong GT, Aune G, Chow EJ, Ehrhardt MJ, Ky B et al. Cardiovascular Disease in Survivors of Childhood Cancer: Insights Into Epidemiology, Pathophysiology, and Prevention. *J Clin Oncol*. 2018;36(21):2135–2144. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3920>.
17. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(17):e927–e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.М. Османов, И.И. Трунина

Написание текста – И.И. Пшеничникова, И.И. Трунина

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Редактирование – С.Н. Борзакова, И.М. Османов, И.И. Трунина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.И. Трунина, И.М. Османов, А.В. Мирошина, С.Н. Борзакова, И.Н. Захарова

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

*Study concept and design* – Irina I. Pshenichnikova, Ismail M. Osmanov, Inna I. Trunina

*Text development* – Irina I. Pshenichnikova, Inna I. Trunina

*Literature review* – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

*Editing* – Svetlana N. Borzakova, Ismail M. Osmanov, Inna I. Trunina

*Approval of the final version of the article* – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Inna I. Trunina, Ismail M. Osmanov, Aleksandra V. Miroshina, Svetlana N. Borzakova, Irina N. Zakharova

**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; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; [pshenichnikovaii@rmapo.ru](mailto:pshenichnikovaii@rmapo.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; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.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; <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>; [itrunina@mail.ru](mailto:itrunina@mail.ru)

**Османов Исмаил Магомедович**, д.м.н., профессор, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

**Мирошина Александра Владимировна**, руководитель организационно-аналитического отдела, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; аналитик организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

**Борзакова Светлана Николаевна**, 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; заведующий организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

**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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto: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; Paediatrician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; [pshenichnikovaii@rmapo.ru](mailto:pshenichnikovaii@rmapo.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; <https://orcid.org/0000-0002-1518-6552>; [marat\\_ezhov@mail.ru](mailto:marat_ezhov@mail.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; <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>; [itrunina@mail.ru](mailto:itrunina@mail.ru)

**Ismail M. Osmanov**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Professor, Department of Paediatrics No. 2, Faculty of Paediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>

**Aleksandra V. Miroshina**, Head of Organisational-Analytical Department, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Analyst, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

**Svetlana N. Borzakova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Paediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management, Moscow Healthcare Department; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Paediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

**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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; [zakharova-rmapo@yandex.ru](mailto:zakharova-rmapo@yandex.ru)

# Дисфункция нижних мочевыводящих путей у детей в психоневрологической практике

**О.В. Быкова**<sup>1,2</sup> , <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>, [avt496709@yandex.ru](mailto:avt496709@yandex.ru)

**И.Я. Богдан**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-1572-6247>, [ibogdan-npc@yandex.ru](mailto:ibogdan-npc@yandex.ru)

**М.В. Алексеева**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8448-8493>, [detb18@mail.ru](mailto:detb18@mail.ru)

<sup>1</sup> Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74

<sup>2</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

Дисфункция нижних мочевыводящих путей у детей – это сложный комплекс нарушений, затрагивающий не только физиологические, но и психоневрологические аспекты развития. Понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе гиперактивного мочевого пузыря и других форм дисфункции нижних мочевыводящих путей, позволяет более эффективно подходить к диагностике и лечению этих состояний. Важно помнить, что задержка в развитии нервной регуляции мочеиспускания, особенности функционирования головного мозга и сопутствующие психологические факторы играют ключевую роль в возникновении и поддержании симптомов дисфункции нижних мочевыводящих путей.

Ключевым моментом в успешном ведении детей с дисфункцией нижних мочевыводящих путей является комплексный подход, учитывающий все факторы, влияющие на функцию мочевого пузыря и кишечника, а также психоэмоциональное состояние ребенка. Тщательный сбор анамнеза, детальное обследование и адекватная интерпретация результатов позволяют избежать ошибочных диагнозов и назначить эффективное лечение.

Своевременное выявление и медикаментозная коррекция не только урологических, но и психоневрологических проблем у детей с дисфункцией нижних мочевыводящих путей является залогом улучшения качества жизни ребенка и предотвращения развития долгосрочных психологических и социальных последствий. Недооценка психоэмоциональных факторов может существенно снизить эффективность лечения и привести к хронизации процесса. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для разработки более эффективных и персонализированных подходов к лечению дисфункции нижних мочевыводящих путей у детей, учитывающих как физиологические, так и психосоциальные аспекты.

**Ключевые слова:** дисфункция нижних мочевыводящих путей, гиперактивный мочевой пузырь, дети, никотиноил гамма-аминомасляная кислота

**Для цитирования:** Быкова ОВ, Богдан ИЯ, Алексеева МВ. Дисфункция нижних мочевыводящих путей у детей в психоневрологической практике. *Медицинский совет.* 2025;19(11):212–218. <https://doi.org/10.21518/ms2025-258>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Lower urinary tract dysfunction in children in neuropsychiatric practice

**Olga V. Bykova**<sup>1,2</sup> , <https://orcid.org/0000-0001-6576-1765>, [avt496709@yandex.ru](mailto:avt496709@yandex.ru)

**Igor Ya. Bogdan**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0009-0005-1572-6247>, [ibogdan-npc@yandex.ru](mailto:ibogdan-npc@yandex.ru)

**Marina V. Alekseeva**<sup>1,2</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-8448-8493>, [detb18@mail.ru](mailto:detb18@mail.ru)

<sup>1</sup> Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia

<sup>2</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

## Abstract

Lower urinary tract dysfunction in children is a complex set of disorders affecting not only physiological, but also neuropsychiatric aspects of development. Understanding the pathophysiological mechanisms underlying overactive bladder and other forms of lower urinary tract dysfunction allows for a more effective approach to the diagnosis and treatment of these conditions. It is important to remember that the delay in the development of the nervous regulation of urination, the peculiarities of brain functioning and concomitant psychological factors play a key role in the onset and maintenance of symptoms of lower urinary tract dysfunction. The key point in the successful management of children with urinary dysfunction is an integrated approach that takes into account all factors affecting the function of the bladder and intestines, as well as the psycho-emotional state of the child. Careful history collection, detailed examination and adequate interpretation of the results make it possible to avoid erroneous diagnoses and prescribe effective treatment. Timely detection and medical correction of not only urological, but also neuropsychiatric problems in children with urinary dysfunction is the key to improving the child's quality of life and preventing the development of long-term psychological and social consequences. Underestimation of psychoemotional factors can significantly reduce the effectiveness of treatment and lead to the chronization of the process. Further research in this area is needed to develop more effective and personalized approaches to the treatment of urinary dysfunction in children, taking into account both physiological and psychosocial aspects.

**Keywords:** lower urinary tract dysfunction, overactive bladder, children, nicotinoyl gamma-aminobutyric acid

**For citation:** Bykova OV, Bogdan IYa, Alekseeva MV. Lower urinary tract dysfunction in children in neuropsychiatric practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-258>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Дисфункция нижних мочевыводящих путей (ДНМП) – распространенное явление среди детей, затрагивающее от 1 до 20% случаев и являющееся причиной 40% обращений к детским урологам в амбулаторных условиях [1]. В основе ДНМП лежат нарушения в фазе опорожнения, фазе наполнения мочевого пузыря либо в обеих фазах одновременно; тяжесть проявлений может варьироваться. Два основных представителя этого состояния в дневное время – гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) и дисфункциональное мочеиспускание (ДМ); в ночное время – моносимптомный ночной энурез [2].

У детей нарушения мочеиспускания зачастую связаны с замедленным развитием или неполным формированием координации между нижними мочевыводящими путями и контролирующей их центральной нервной системой. Мозжечок отвечает за согласованную работу детрузора и сфинктера, в то время как кора головного мозга регулирует подавление позывов к мочеиспусканию и инициирует произвольное мочеиспускание [3]. Следовательно, недостаточное развитие коры головного мозга рассматривается как основная причина ГАМП у детей, а нарушение координации между детрузором и сфинктером может быть основной причиной ДМ [3].

Согласно определению Международного общества по проблемам недержания у детей, ГАМП – это внезапное и сильное желание помочиться, которое обычно сопровождается частым мочеиспусканием и ночными позывами, с недержанием мочи или без него, при отсутствии инфекции мочевыводящих путей или других явных патологий [4–7]. Это наиболее часто встречающаяся дисфункция мочеиспускания у детей [5, 7].

По данным российских исследователей, у каждого пятого ребенка в возрасте от 4 до 7 лет наблюдается та или иная дисфункция мочевого пузыря. Зачастую таким детям при недостаточно тщательном обследовании ошибочно диагностируют моносимптомный энурез, который, напротив, встречается в этом возрасте лишь в 3,9% случаев [8].

Таким образом, ГАМП является наиболее распространенным типом дисфункции фазы накопления и чаще всего встречается у детей в возрасте 5–7 лет, особенно у мальчиков [9, 10]. Некоторые дети, чтобы сдерживать позывы к мочеиспусканию, принимают специфические позы, например, «реверанс Винсента» или приседания, что приводит к задержке мочеиспускания и в некоторых случаях – к перерастяжению мочевого пузыря. Из-за повышенного давления в мочевом пузыре могут возникать рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей или пузырно-мочеточниковый рефлюкс [3]. Еще одним важным фактором риска развития ГАМП, который

необходимо учитывать, является запор. Приучение к туалету подразумевает своевременное и полное опорожнение кишечника и мочевого пузыря в подходящем месте и в подходящее время, и обычно происходит в возрасте 3–4 лет [3].

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Нестерпимое желание к мочеиспусканию – ключевой признак для выявления гиперактивного мочевого пузыря. В пустом мочевом пузыре давление близко к нулю; оно поднимается до 5–10 см вод. ст. при накоплении 30–50 мл мочи. Дальнейшее увеличение объема на 200–300 мл незначительно повышает давление, которое поддерживается тонусом стенок мочевого пузыря [11]. Сокращения мочевого пузыря обычно появляются при неполном наполнении и быстро проходят. По мере увеличения наполненности мочевого пузыря частота позывов к мочеиспусканию нарастает, а сила сокращений детрузора увеличивается. У пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, испытывающих чрезмерно сильное желание к мочеиспусканию, наблюдается отклонение от этой нормы, и они воспринимают сокращения мочевого пузыря как более интенсивные. Полагают, что это связано с изменением порога, при котором происходят эти сокращения при частичном наполнении мочевого пузыря [12, 13].

Сигнал о наполнении мочевого пузыря передается по двум типам афферентных нервных волокон. Аδ-волокна реагируют на слабые раздражители, такие как растяжение мочевого пузыря, и передают нормальное ощущение наполненности. В отличие от них, С-волокна имеют более высокий порог чувствительности, обычно передают болевые импульсы и играют важную роль при патологиях мочевого пузыря [4]. Важно отметить, что не у всех пациентов с ургентным недержанием мочи выявляется гиперактивность детрузора или сокращения мочевого пузыря, регистрируемые при 24-часовых уродинамических исследованиях [14].

## ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Распространенная гипотеза ГАМП связывает его проявления, включая императивные позывы, с недостаточным развитием нервных регуляторных механизмов мочеиспускания [13]. Подтверждением служит улучшение контроля над мочеиспусканием с возрастом. В младенчестве для ребенка характерно прерывистое мочеиспускание [15]. В этот период процесс регулируется структурами

ствола мозга, что напоминает произвольный рефлекс. В возрасте от года до трех лет контроль тазовых функций улучшается благодаря развитию корковых тормозных путей, околоводопроводного серого вещества, передней поясной извилины и вегетативной нервной системы. По мере развития ребенка префронтальная кора усиливает нисходящий контроль над примитивными мозговыми путями, такими как лимбическая и паралимбическая системы [16]. Созревание лобных долей продолжается в детстве и подростковом возрасте, завершаясь к 20 годам, что объясняет снижение частоты ГАМП с возрастом. Исследование J.M. Chung et al. показало уменьшение распространенности ГАМП: от приблизительно 23% в возрасте 5 лет до 12,2% – в 13 лет [17].

Ургентный позыв к мочеиспусканию, часто описываемый как «острая потребность», указывает на активное участие высших отделов мозга в процессе мочеиспускания [18–20]. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии обнаружили различия в структуре и активности мозга у людей с нормальной функцией нижних мочевыводящих путей и у тех, кто страдает гиперактивностью детрузора [16]. В фазе накопления мочи околоводопроводное серое вещество, находящееся в среднем мозге, получает данные от медиальной префронтальной коры, передней поясной извилины, таламуса/гипоталамуса и островковой коры [16].

ФМРТ-исследование показало, что небольшая вместимость мочевого пузыря ассоциируется с уменьшением активности передней поясной извилины, тогда как большая вместимость, наоборот, связана с существенным увеличением активности этой области мозга [15]. У пациентов с ургентным недержанием мочи наблюдается повышенная активность передней поясной извилины и пониженная активность префронтальной коры, что способствует более частому наполнению мочевого пузыря и, как следствие, возникновению императивных позывов к мочеиспусканию [15, 21].

### ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Несмотря на то что патофизиологические механизмы возникновения императивных позывов к мочеиспусканию полностью не выяснены, связь между проблемами с мочеиспусканием, особенностями поведения и запорами указывает на тесную взаимозависимость между мочевым пузырем, кишечником и центральной нервной системой [9]. Лонгитюдное исследование показало, что тревожные расстройства наблюдались у детей уже в полугодовалом возрасте, и почти в трети случаев социальная тревожность сохранялась до подросткового возраста (15 лет) [22]. Исследования с использованием функциональной МРТ обнаружили уменьшение толщины коры головного мозга у детей с не поддающимся лечению недержанием мочи, в то время как увеличение толщины коры наблюдалось как адаптивный механизм при тревожности у детей с положительной динамикой

симптомов. Также была отмечена связь между синдромом раздраженного кишечника (СРК) и неудержанием мочи, особенно при СРК, сопровождающемся хроническим запором. Как и в случае с недержанием мочи, у детей с СРК часто встречаются сопутствующие психические расстройства [23]. Данные об уменьшении толщины коры головного мозга в лобной области у пациентов с СРК подтверждают вероятность наличия таких сопутствующих состояний [18].

Поведенческие проблемы могут возникать у детей, практикующих задержку мочеиспускания. Задержка мочеиспускания, подобно трудностям в обучении и психическим расстройствам, таким как панические атаки, тревога, синдром дефицита внимания и гиперактивности, а также оппозиционно-вызывающее расстройство, может являться фактором, провоцирующим поведенческие проблемы [9]. Дети с оппозиционно-вызывающим расстройством иногда отказываются посещать туалет, что может привести к функциональному недержанию кала [24]. Несмотря на ограниченное количество исследований, посвященных нейрофизиологической оценке этих пациентов, следует учитывать возможность снижения активности префронтальной коры [19].

Исследования показали, что проблемы с мочеиспусканием значительно повышают риск возникновения эмоциональных и поведенческих проблем, увеличивая его в 3–4 раза. Это затрагивает 20–30% детей, страдающих энурезом, 20–40% – детей с дневным недержанием и 30–50% лиц – с симптомами недержания мочи, связанными с недержанием кала [25]. Однако, учитывая, что большинство исследований проводилось в специализированных клиниках для лечения ДНМП и психических расстройств, выводы об этой связи могут быть предвзятыми [26, 27]. Многие популяционные исследования, представленные в литературе, указывают на связь между эмоциональными и поведенческими проблемами и недержанием (как дневным, так и ночным), но часто игнорируют другие симптомы ДНМП и не используют проверенные инструменты для оценки мочеиспускательных симптомов [25–28].

Раннее выявление состояний, способных вызвать проблемы с психическим здоровьем в будущем, имеет решающее значение для предотвращения развития и прогрессирования этих эмоциональных и поведенческих расстройств у детей и подростков. Более того, наличие таких расстройств осложняет лечение проблем с мочеиспусканием и снижает эффективность терапии. Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что эмоциональные и поведенческие проблемы чаще встречаются у детей и подростков с расстройствами мочеиспускания, особенно в комбинации с нарушениями дефекации в качестве сопутствующего фактора [29–31].

Исследования, проведенные испанскими учеными, показали, что эмоциональные и поведенческие отклонения встречаются у детей и подростков с проблемами мочеиспускания в 2,6 раза чаще. У детей, страдающих запорами, вероятность возникновения аналогичных проблем возрастает в 1,7 раза [25–28]. Важно отметить,

что психологические симптомы усиливались при одновременном наличии дисфункций мочевого пузыря и кишечника. В этой группе почти половина (49%) пациентов демонстрировали клинически значимые признаки эмоциональных и поведенческих нарушений [32].

Принимая во внимание, что гиперактивность мочевого пузыря может быть обусловлена как незрелостью нервной системы, так и поведенческими факторами, существует предположение о ее связи с посттравматическим стрессом, в частности, с жестоким обращением с детьми [33]. Согласно результатам исследования авторов из Индии, в котором приняли участие 100 детей с гиперактивностью мочевого пузыря и 100 здоровых детей без гиперактивности мочевого пузыря (в возрасте 5–12 лет) в качестве основной и контрольной групп соответственно, жестокое обращение с детьми ( $P < 0,0001$ ), особенно его психологические/эмоциональные ( $P = 0,001$ ) и физические ( $P < 0,0001$ ) аспекты, было значительно более распространено среди детей с ГАМП, чем среди здоровых детей [34].

Имеются данные, указывающие на то, что дети с ГАМП часто испытывают низкую самооценку и снижение качества жизни, что, в свою очередь, повышает риск развития эмоциональных проблем [35]. Дети с сочетанным (дневным и ночным) недержанием мочи сталкиваются с большим количеством эмоциональных трудностей по сравнению с детьми, страдающими только дневным или ночным недержанием. Вероятно, это связано с большей выраженностью проблемы у детей с комбинированным недержанием [36].

Кроме того, было установлено, что усиление эмоциональных проблем в возрасте от 6¾ до 9½ года повышает вероятность развития энуреза к 9½ года. Эмоциональные проблемы вызывают психологический стресс, который, как показали исследования на животных, может приводить к увеличению частоты мочеиспускания и дисфункции мочевого пузыря [37].

## ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ДИСФУНКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ

Система оказания медицинской помощи детям с дисфункцией нижних мочевыводящих путей представляет собой многоуровневый подход, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы лечения, такие как физиотерапия, бальнеотерапия, тепловое воздействие, лечебная физкультура, массаж, рефлексотерапия, гомеопатия, биологическая обратная связь (БОС) и уротерапия [38].

В соответствии с рекомендациями Международного общества по проблемам недержания мочи у детей (ICCS), лечение начинается с уротерапии – комплекса когнитивных методов, направленных на обучение семьи соблюдению режима дня и питья, разъяснение ребенку и родителям правил мочеиспускания и контроля стула, а также ведение дневника мочеиспусканий. Если уротерапия не приносит результатов, назначается медикаментозное лечение.

В лечении детей с ГАМП наиболее эффективны антихолинергические препараты или антагонисты

М-холинорецепторов, а также ноотропные и антигипоксические средства [38]. У пациентов с моносимптомным энурезом к этому перечню прибавляются препараты из группы вазопрессина и его аналогов [39].

К сожалению, за последние годы накопилось немало тревожных данных о негативном влиянии препаратов, помогающих регулировать мочеиспускательный контроль первой линии: большое количество доказательств связывает применение оксибутина с неблагоприятными когнитивными последствиями, включая ухудшение памяти и повышенный риск развития деменции за счет того, что оксибутинин проникает в центральную нервную систему, где неселективно связывается с мускариновыми рецепторами в головном мозге [40]. Ожидается, что альфа-блокаторы не вызывают когнитивных нарушений. Однако они могут вызывать аффективные расстройства, такие как депрессия [41].

Поэтому сегодня применение данных препаратов в детском возрасте требует не только результатов профильного обследования пациента, так как только исключив на первичном этапе порок развития мочевого тракта и позвоночника, инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящей системы, заболевания центральной нервной системы, эндокринную патологию, врач может назначить профильную терапию (табл.). В ряде стран системы здравоохранения рекомендуют внимательно взвешивать урологическую пользу и когнитивные риски от приема этих лекарственных средств [42], тогда как назначение нейротрофических и метаболических лекарственных средств может быть произведено представителем любой специальности уже на синдромологическом этапе.

Одним из показаний для применения никотиноил гамма-аминомасляной кислоты (Пикамилон®) является

- **Таблица.** Клинический алгоритм предварительной оценки синдрома дисфункции нижних мочевыводящих путей у детей (выделены признаки, характерные для первичного ночного энуреза)
- **Table.** Clinical algorithm for the preliminary assessment of lower urinary tract dysfunction syndrome in children (symptoms specific for primary nocturnal enuresis are identified)

Шаги алгоритма	Первичные расстройства мочеиспускания	Вторичные расстройства мочеиспускания
Шаг 1	<b>Нарушение формирования режима мочеиспусканий</b>	Повреждение уже сформированного режима мочеиспусканий
Шаг 2	<b>Без болевого синдрома</b>	С болевым синдромом
Шаг 3	<b>Только ночью</b>	Ночью и днем или только днем
Шаг 4	<b>Изолированное расстройство мочеиспусканий</b>	В комбинации с другими жалобами
Шаг 5	Изменение лабораторных показателей (клинические анализы крови и мочи, биохимические анализы крови и мочи)	

его использование в урологии (для детей старше 3 лет и взрослых с расстройствами мочеиспускания) для улучшения адаптационной способности мочевого пузыря (снижение гипоксии детрузора). Согласно инструкции, рекомендованная дозировка составляет: для детей 3–10 лет – 20 мг 2–3 раза в сутки; для детей 11–15 лет – 50 мг 2 раза в сутки; для детей старше 15 лет – 50 мг 3 раза в сутки. Продолжительность лечения составляет 1,5–2 мес.

В 2024 г. Пикамилон® включен в клинические рекомендации по лечению энуреза у детей, а именно для детей с нейрофункциональными формами энуреза в рамках данного документа рекомендовано назначение никотиноил гамма-аминомасляной кислоты в составе комплексной медикаментозной терапии для стимуляции нейронных процессов, которые лежат в основе центрального контроля мочеиспускания и улучшения адаптационной функции детрузора мочевого пузыря. Авторы клинических рекомендаций делают акцент на том, что препараты нейротрофического действия при нарушениях мочеиспускания активируют и оптимизируют нейронную деятельность и взаимодействие между нейронами, что особенно полезно при коморбидной неврологической симптоматике, при этом эффект нейротрофических средств обуславливается через усиление коркового контроля над актом мочеиспускания [43].

Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон®) обладает широким спектром действия: ноотропным, антиоксидантным, сосудодилатирующим, вегетостабилизирующим и анксиолитическим. Механизм его действия связан с влиянием ГАМК и никотиновой составляющей, благодаря чему этот препарат стимулирует метаболические процессы в нервной ткани, повышает устойчивость мозга к различным повреждающим факторам: ишемии, перегрузкам и гипоксии [44, 45]. ГАМК-опосредованное действие способствует терапии основного неврологического заболевания, сопровождающегося недержанием мочи, и восстановлению регуляции мочеиспускания со стороны ЦНС. Никотиноил гамма-аминомасляная кислота (Пикамилон®) также корректирует митохондриальную дисфункцию, активизирует метаболизм в нейронах и клетках детрузора и благодаря синергии ГАМК и никотиновой кислоты улучшает кровоснабжение детрузора и повышает его адаптационный потенциал [1, 46]. Препарат улучшает вегетативный контроль над мочеиспусканием и снижает

выраженность сопутствующих психоэмоциональных и поведенческих нарушений [8].

Длительная некоординированная работа нижних мочевых путей, в частности мочевого пузыря и сфинктера уретры, приводит к вторичным изменениям: ишемии детрузора, сбоям в кислородно-энергетическом обмене (митохондриальной недостаточности) в мышечных тканях, что вызывает диссинергию мышц, участвующих в мочеиспускании, снижению адаптационных возможностей мочевого пузыря из-за нейродистрофических процессов, ухудшению биоэнергетики детрузора и нарушению его функций [45, 46, с. 96–100].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неспособность контролировать мочеиспускание у детей может быть обусловлена разными факторами: проблемами органического характера (повреждения мозга, ДЦП, последствия перинатального инсульта, аномалии развития, spina bifida); функциональными расстройствами (недержание, не связанное с нейрогенными или анатомическими причинами, например, СДВГ, невроты и психогенные заболевания); нарушениями созревания нервной системы, контролирующей мочеиспускание (эти нарушения занимают промежуточное положение между органическими и психогенными, характеризуются положительной динамикой и со временем уменьшаются или исчезают). Моносимптомный энурез и ГАМП обычно связаны как с функциональными причинами, так и с нарушениями созревания (механизм регуляции функционирования мочевыводящих путей) и находятся на стыке мультидисциплинарных аспектов дисфункции нижних мочевыводящих путей у детей. Раннее назначение нейротрофических препаратов комплексного действия, одобренных для лечения нарушений мочеиспускания в детском возрасте, дает возможность компенсировать нетяжелые расстройства и уменьшить тяжелые тазовые нарушения различного генеза.

Тем не менее нельзя забывать, что если при активном лечении ДНПМ у ребенка в течение 6–12 мес. эффекта нет, необходимо провести углубленное рентгеноурологическое исследование, дабы не пропустить заболевания, не верифицированные при первичном скрининге.

Поступила / Received 20.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2025

Принята в печать / Accepted 18.06.2025



## Список литературы / References

1. Белоусова ИС, Сухоруков ВС. Применение метаболических препаратов в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Вопросы современной педиатрии*. 2005;4(6):22–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pclnwl>. Belousova IS, Sukhorukov VS. The use of metabolic drugs in treating children with hyperactive urinary bladder. *Current Pediatrics*. 2005;4(6):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pclnwl>.
2. Feldman AS, Bauer SB. Diagnosis and management of dysfunctional voiding. *Curr Opin Pediatr*. 2006;18(2):139–147. <https://doi.org/10.1097/01.mop.0000193289.64151.49>.
3. Tekgul S, Stein R, Bogaert G, Undre S, Nijman RJM, Quaedackers J et al. EAU-ESPU guidelines recommendations for daytime lower urinary tract conditions in children. *Eur J Pediatr*. 2020;179(7):1069–1077. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03681-w>.
4. Franco I. Overactive bladder in children. *Nat Rev Urol*. 2016;13(9):520–532. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.152>.
5. Franco I. Overactive bladder in children. Part 1: Pathophysiology. *J Urol*. 2007;178(3):761–768. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.05.014>.
6. Franco I. Pediatric overactive bladder syndrome: pathophysiology and management. *Paediatr Drugs*. 2007;9(6):379–390. <https://doi.org/10.2165/00148581-200709060-00005>.
7. Ramsay S, Bolduc S. Overactive bladder in children. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1):S74–S79. <https://doi.org/10.5489/auaj.4337>.
8. Вишневецкий Е. Синдром гиперактивного мочевого пузыря у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):63–70. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1025>.

- Vishnevskiy E. Overactive bladder syndrome in children. *Current Pediatrics*. 2007;6(2):63–70. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1025>.
9. Santos JD, Lopes RL, Koyle MA. Bladder and bowel dysfunction in children: an update on the diagnosis and treatment of a common, but underdiagnosed pediatric problem. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(1):S64–S72. <https://doi.org/10.5489/auaj.4411>.
  10. Shim J, Oh MM. Updates of Overactive Bladder in Pediatrics. *Int NeuroUrol J*. 2023;27(1):3–14. <https://doi.org/10.5213/inj.2244228.114>.
  11. Bael A, Lax H, de Jong TP, Hoebeke P, Nijman RJ, Sixt R et al. The relevance of urodynamic studies for Urge syndrome and dysfunctional voiding: a multicenter controlled trial in children. *J Urol*. 2008;180(4):1486–1493. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2008.06.054>.
  12. Hall JE, Hall ME. *Guyton and hall textbook of medical physiology*. 14<sup>th</sup> ed. Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences; 2021. 1152 p.
  13. Iguchi N, Malykhina AP, Wilcox DT. Early life voiding dysfunction leads to lower urinary tract dysfunction through alteration of muscarinic and purinergic signaling in the bladder. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2018;315(5):F1320–F1328. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00154.2018>.
  14. Yamaguchi O, Chapple CR. Beta3-adrenoceptors in urinary bladder. *NeuroUrol Urodyn*. 2007;26(6):752–756. <https://doi.org/10.1002/nau.20420>.
  15. Fowler CJ, Griffiths DJ. A decade of functional brain imaging applied to bladder control. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(1):49–55. <https://doi.org/10.1002/nau.20740>.
  16. Drake MJ, Fowler CJ, Griffiths D, Mayer E, Paton JF, Birder L. Neural control of the lower urinary and gastrointestinal tracts: supraspinal CNS mechanisms. *NeuroUrol Urodyn*. 2010;29(1):119–127. <https://doi.org/10.1002/nau.20841>.
  17. Chung JM, Lee SD, Kang DI, Kwon DD, Kim KS, Kim SY et al. Prevalence and associated factors of overactive bladder in Korean children 5–13 years old: a nationwide multicenter study. *Urology*. 2009;73(1):63–67. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.06.063>.
  18. Milsom I, Coyne KS, Nicholson S, Kvasz M, Chen CI, Wein AJ. Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review. *Eur Urol*. 2014;65(1):79–95. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.031>.
  19. Griffiths D, Tadic SD. Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *NeuroUrol Urodyn*. 2008;27(6):466–74. <https://doi.org/10.1002/nau.20549>.
  20. Michel MC, Chapple CR. Basic mechanisms of urgency: preclinical and clinical evidence. *Eur Urol*. 2009;56(2):298–307. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.05.028>.
  21. Beckel JM, Holstege G. Neurophysiology of the lower urinary tract. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;202:149–169. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-642-16499-6_8).
  22. Franco I, Cagliostro S, Collet-Gardere T. Treatment of lower urinary tract symptoms in children with constipation using tegaserod therapy. *UroToday Int J*. 2010;3(3). <https://doi.org/10.3834/uj.1944-5784.2010.06.17>.
  23. Blankstein U, Chen J, Diamant NE, Davis KD. Altered brain structure in irritable bowel syndrome: potential contributions of pre-existing and disease-driven factors. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1783–1789. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.12.043>.
  24. Griffiths D, Derbyshire S, Stenger A, Resnick N. Brain control of normal and overactive bladder. *J Urol*. 2005;174(5):1862–1867. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000177450.34451.97>.
  25. Joinson C, Heron J, von Gontard A. Psychological problems in children with daytime wetting. *Pediatrics*. 2006;118(5):1985–1993. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0894>.
  26. Equit M, Klein AM, Braun-Bithier K, Gräber S, von Gontard A. Elimination disorders and anxious-depressed symptoms in preschool children: a population-based study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(6):417–423. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0468-9>.
  27. Niemczyk J, Equit M, Braun-Bithier K, Klein AM, von Gontard A. Prevalence of incontinence, attention deficit/hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder in preschool children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(7):837–843. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0628-6>.
  28. Joinson C, Heron J, Emond A, Butler R. Psychological problems in children with bedwetting and combined (day and night) wetting: A UK population-based study. *J Pediatr Psychol*. 2007;32(5):605–616. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsl039>.
  29. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet*. 2011;378(9801):1515–1525. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60827-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60827-1).
  30. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345–365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12381>.
  31. von Gontard A, Baeyens D, Van Hoecke E, Warzak WJ, Bachmann C. Psychological and psychiatric issues in urinary and fecal incontinence. *J Urol*. 2011;185(4):1432–1436. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.11.051>.
  32. Dourado ER, de Abreu GE, Santana JC, Macedo RR, da Silva CM, Rapozo PMB et al. Emotional and behavioral problems in children and adolescents with lower urinary tract dysfunction: a population-based study. *J Pediatr Urol*. 2019;15(4):376.e1–376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2018.12.003>.
  33. Farhat W, Bağlı DJ, Capolicchio G, O'Reilly S, Merguerian PA, Khoury A, McLorie GA. The dysfunctional voiding scoring system: quantitative standardization of dysfunctional voiding symptoms in children. *J Urol*. 2000;164(3):1011–1015. <https://doi.org/10.1097/00005392-200009020-00023>.
  34. Rahmanipur A, Sarmadian R, Salehi B, Yousefichaijan P, Habibi D. Comparison of child abuse history in patients with and without overactive bladder: a case-control study. *Ann Med Surg*. 2023;85(7):3264–3268. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000859>.
  35. Hägglöf B, André O, Bergström E, Marklund L, Wendelius M. Self-esteem in children with nocturnal enuresis and urinary incontinence: improvement of self-esteem after treatment. *Eur Urol*. 1998;33(3):16–19. <https://doi.org/10.1159/000052236>.
  36. Keane L, Loades M. Review: Low self-esteem and internalizing disorders in young people – a systematic review. *Child Adolesc Ment Health*. 2017;22(1):4–15. <https://doi.org/10.1111/camh.12204>.
  37. Gao Y, Rodríguez LV. The Effect of Chronic Psychological Stress on Lower Urinary Tract Function: An Animal Model Perspective. *Front Physiol*. 2022;13:818993. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.818993>.
  38. Хан МА, Новикова ЕВ, Попова ОФ. Медицинская реабилитация детей с гиперактивным мочевым пузырем. *Вопросы куртолозии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2015;92(6):56–58. <https://doi.org/10.17116/kurort2015656-58>.
  39. Khan MA, Novikova EV, Popova OF. The medical rehabilitation of the children presenting with the hyperactive urinary bladder. *Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture*. 2015;92(6):56–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kurort2015656-58>.
  40. Nevéus T, Fonseca E, Franco I, Kawauchi A, Kovacevic L, Nieuwhof-Leppink A et al. Management and treatment of nocturnal enuresis—an updated standardization document from the International Children's Continence Society. *J Pediatr Urol*. 2020;16(1):10–19. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2019.12.020>.
  41. Chancellor MB, Lucioni A, Staskin D. Oxybutynin-associated Cognitive Impairment: Evidence and Implications for Overactive Bladder Treatment. *Urology*. 2024;186:123–129. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2023.11.033>.
  42. Iyen B, Coupland C, Bell BG, Ashcroft DM, Orrell MW, Bishara D et al. Risk of dementia associated with anticholinergic drugs for overactive bladder in adults aged ≥55 years: nested case-control study. *BMJ Med*. 2024;3(1):e000799. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000799>.
  43. Kim YJ, Tae BS, Bae JH. Cognitive Function and Urologic Medications for Lower Urinary Tract Symptoms. *Int NeuroUrol J*. 2020;24(3):231–240. <https://doi.org/10.5213/inj.2040082.041>.
  44. Баранов АА, Батышева ТТ, Буркина АГ, Быкова ОВ, Вишнева ЕА, Врублевская ЕН и др. *Энурез: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/энурез-кп-рф-2024/18379>.
  45. Зоркин СН, Маслова ОИ, Артюхина СВ, Борисова СА. Влияние производных нейромедиаторных аминокислот на уродинамические показатели детей с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря. *Лечащий врач*. 2011;(1):61–63. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435106>.
  46. Zorkin SN, Maslova OI, Artyukhina SV, Borisova SA. The effect of neurotransmitter amino acid derivatives on urodynamic parameters of children with neurogenic bladder dysfunction. *Lechaschi Vrach*. 2011;(1):61–63. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2011/01/15435106>.
  47. Трошкин ВМ, Радаева ТМ, Куркина СА. *Расстройства мочеиспускания у детей*. 1998. 24 с. Режим доступа: <http://www.neuronet.ru/bibliot/b001/enures2.html>.
  48. Марушкин ДВ, Петров ВИ, Папаян АВ. Результаты применения пикамилона в терапии недержания мочи у детей. В: *Пикамилон в лечебной практике: материалы российской конференции*. М.; 1994. Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20050216204434/http://medi.ru/doc/12057107.htm>

### 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:**

**Быкова Ольга Владимировна**, д.м.н., детский невролог, заведующая научно-исследовательским отделом, Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; профессор кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; avt496709@yandex.ru

**Богдан Игорь Ярославович**, к.м.н., ведущий научный сотрудник, Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; ibogdan-npc@yandex.ru

**Алексеева Марина Валерьевна**, к.м.н., заместитель директора по организационно-методической работе, Научно-практический центр детской психоневрологии; 119602, Россия, Москва, Мичуринский проспект, д. 74; ассистент кафедры неврологии, физической и реабилитационной медицины детского возраста, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 119602, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; detb18@mail.ru

**Information about the authors:**

**Olga V. Bykova**, Dr. Sci. (Med.), Pediatric Neurologist, Head of the Research Department, Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; Professor of the Department of Neurology, Physical and Rehabilitation Medicine of Children, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; avt496709@yandex.ru

**Igor Ya. Bogdan**, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Scientific Research and Practical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; ibogdan-npc@yandex.ru

**Marina V. Alekseeva**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director for Organizational and Methodological Work, Research and Clinical Center of Pediatric Psychoneurology; 74, Michurinsky Ave., Moscow, 119602, Russia; Assistant Professor of the Department of Neurology, Physical and Rehabilitation Medicine for Children, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; detb18@mail.ru

# Сравнительная эффективность универсального, таргетного и комбинированного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей 11–13 лет

**В.В. Пупыкина**<sup>1,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

**И.И. Пшеничникова**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

**И.Н. Захарова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

**Л.Ю. Максимова**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9640-6595>, larisamaximova@yandex.ru

**Л.И. Елезова**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5592-1232>, elelu@mail.ru

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

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

<sup>4</sup> Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации»; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, д. 21

<sup>5</sup> Центральный клинический санаторий для детей с родителями «Малаховка»; 140030, Россия, Московская обл., Люберецкий р-н, п. Малаховка, ул. Калинина, д. 29

## Резюме

**Введение.** Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее частым наследственным нарушением липидного обмена и значимым фактором риска раннего развития сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективное выявление СГХС в детском возрасте позволяет своевременно начать терапию и существенно улучшить прогноз.

**Цель.** Оценить эффективность таргетного, универсального и комбинированного скрининга для выявления новых случаев семейной гиперхолестеринемии у детей, включая определение чувствительности, специфичности и предсказательной ценности методов.

**Материалы и методы.** Обследован 521 ребенок в возрасте 11–13 лет. Всем участникам проведено анкетирование для выявления семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и исследование липидного профиля (общий холестерин, липопротеин низкой плотности, липопротеин высокой плотности, триглицериды). Диагноз вероятной СГХС устанавливался по критериям Саймона – Брума. Для оценки эффективности применялись расчеты чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности, а также ROC-анализ.

**Результаты.** Таргетный скрининг выявил 5 из 15 случаев СГХС (чувствительность – 33,3%, специфичность – 85,8%, PPV – 6,5%). Универсальный скрининг обеспечил 100% чувствительность и специфичность. Комбинированный подход также показал 100% чувствительность при специфичности 85,8% и PPV 17,2%. ROC-анализ продемонстрировал максимальную диагностическую точность комбинированного метода (AUC = 1,00).

**Заключение.** Универсальный и комбинированный подходы превосходят таргетный скрининг по эффективности выявления СГХС в педиатрической популяции. Комбинированный скрининг позволяет достичь высокого качества диагностики при разумном использовании ресурсов. Полученные данные подтверждают целесообразность внедрения расширенных программ выявления СГХС в рамках профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у детей.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, скрининг, дети, липидный профиль, липопротеин низкой плотности (ЛНП), предиктивная диагностика, профилактика

**Для цитирования:** Пупыкина ВВ, Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Максимова ЛЮ, Елезова ЛИ. Сравнительная эффективность универсального, таргетного и комбинированного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей 11–13 лет. *Медицинский совет.* 2025;19(11):220–227. <https://doi.org/10.21518/ms2025-284>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Evaluation of the effectiveness of targeted screening to detect familial hypercholesterolemia in children

**Viktoria V. Pupykina**<sup>1,✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>, vika-pupykina@mail.ru

**Irina I. Pshenichnikova**<sup>1,2,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>, Pshenichnikovaii@rmapo.ru

**Irina N. Zakharova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

**Larisa Yu. Maksimova**<sup>4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-9640-6595>, larisamaximova@yandex.ru

**Liubov I. Elezova**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5592-1232>, elelu@mail.ru

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

<sup>2</sup> Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

<sup>4</sup> Moscow Cadet Corps "Boarding School for Pupils of the Ministry of Defense of the Russian Federation"; 21, Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia

<sup>5</sup> Central Clinical Health Resort for Children with Parents "Malakhovka"; 29, Kalinin St., Malakhovka Village, Moscow Region, 140033, Russia

## Abstract

**Introduction.** Familial hypercholesterolemia (FH) is the most common hereditary disorder of lipid metabolism and a significant risk factor for the early development of cardiovascular diseases. Effective detection of FH in childhood allows timely initiation of therapy and significantly improves the prognosis.

**Aim.** To evaluate the effectiveness of targeted, universal and combined screening for the detection of new cases of familial hypercholesterolemia in children, including determining the sensitivity, specificity and predictive value of the methods.

**Materials and methods.** 521 children aged 11–13 years were examined. All participants underwent a questionnaire to identify a family history of cardiovascular diseases and a study of the lipid profile (TC, LDL, HDL, TG). The diagnosis of probable FH was established according to the Simon–Broome criteria. Sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, as well as ROC analysis were used to evaluate the effectiveness.

**Results.** Targeted screening revealed 5 out of 15 cases of FH (sensitivity – 33.3%, specificity – 85.8%, PPV – 6.5%). Universal screening provided 100% sensitivity and specificity. The combined approach also showed 100% sensitivity with a specificity of 85.8% and a PPV of 17.2%. ROC analysis demonstrated the maximum diagnostic accuracy of the combined method (AUC = 1.00).

**Conclusion.** Universal and combined approaches are superior to targeted screening in terms of the effectiveness of detecting FH in the pediatric population. Combined screening makes it possible to achieve high-quality diagnostics with reasonable use of resources. The data obtained confirm the expediency of introducing expanded programs for the detection of FH in the framework of the prevention of cardiovascular diseases in children.

**Keywords:** familial hypercholesterolemia, screening, children, lipid profile, LDL, predictive diagnosis, prevention

**For citation:** Pupykina VV, Pshenichnikova II, Zakharova IN, Maksimova LYu, Elezova LI. Evaluation of the effectiveness of targeted screening to detect familial hypercholesterolemia in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):220–227. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-284>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Семейная гиперхолестеринемия (СГХС) является наиболее распространенным наследственным нарушением липидного обмена, диагностика которого зачастую осуществляется на поздних стадиях, что значительно ограничивает возможности своевременного медицинского вмешательства [1–3]. Запоздалое выявление заболевания способствует ускоренному развитию атеросклероза, приводя к снижению средней продолжительности жизни пациентов на 20–30 лет. Согласно исследованиям, у лиц в возрасте 25–40 лет наличие СГХС коррелирует с 17-кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [4].

Атерогенные дислипидемии, особенно наследственные, представляют собой один из ведущих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) атеросклеротической природы [5–7]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, патологии сердечно-сосудистой системы ежегодно приводят к 18 млн летальных исходов [8]. Несмотря на профилактические меры, направленные на снижение бремени ССЗ, уровень смертности вследствие этих заболеваний остается высоким и демонстрирует тенденцию к росту<sup>1</sup> [9, 10].

Ранняя диагностика и своевременная гипоплипидемическая терапия, особенно при ее назначении с детского возраста, играют ключевую роль в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СГХС [7]. Для своевременного выявления лиц с данной патологией применяются различные стратегии скрининга, включая таргетный, универсальный, каскадный и оппортунистический методы [11].

С 2021 г. Европейская комиссия признала педиатрический скрининг на СГХС одним из наиболее эффективных инструментов профилактики неинфекционных заболеваний [12]. В зависимости от специфики популяции и организационных возможностей системы здравоохранения предпочтение может отдаваться различным подходам: таргетный скрининг применяется преимущественно у взрослых с ранним развитием атеросклеротических ССЗ [13, 14]. В педиатрической практике применима разновидность таргетного скрининга, который предполагает обследование детей с семейным анамнезом, отягощенным по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям и/или высокой общей концентрацией факторов риска ССЗ [15, 16].

**Цель** – оценить эффективность таргетного, универсального и комбинированного скрининга для выявления новых случаев семейной гиперхолестеринемии у детей, включая определение чувствительности, специфичности и предсказательной ценности методов.

<sup>1</sup> Cardiovascular diseases. In: World Health Organization: Official website. Available at: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исследование представляло собой проспективное сравнительное когортное исследование, проведенное в период с 1 января 2022 г. по 31 декабря 2024 г. Оно включало 2 этапа: целевой скрининг на основе анкетирования родителей и биохимическое обследование липидного профиля. Исследование проводилось на 2 площадках:

1. Медицинский пункт ФГКОУ «Московский кадетский корпус «Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации» (г. Москва).
2. Центральный клинический санаторий (ЦКС) «Малаховка» для детей с родителями (пос. Малаховка, Люберецкий район, Московская область).

В исследование был включен 521 ребенок в возрасте от 11 до 13 лет (средний возраст  $12,3 \pm 0,5$  года), из которых 108 девочек из Московского кадетского корпуса и 413 детей (292 мальчика и 121 девочка) из ЦКС «Малаховка».

**Критерии включения:** возраст 11–13 лет, наличие информированного согласия родителей (опекунов) на участие.

**Критерии исключения:** известные ранее диагнозы дислипидемий, прием гиполипидемических препаратов, тяжелые хронические заболевания (например, сахарный диабет, гипотиреоз, заболевания печени или почек).

### Этап 1. Таргетный скрининг (анкетирование)

Родители (опекуны) всех участников заполняли стандартизованную анкету для выявления семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза и гиперхолестеринемии. Анкета включала следующие вопросы:

1. Имеется ли гиперхолестеринемия у родственников I (родители, братья, сестры), II (бабушки, дедушки) или III (тети, дяди, прабабушки, прадедушки, двоюродные родственники) степени родства?
2. Отмечались ли случаи ССЗ (инфаркт миокарда, инсульт, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз) у родственников I степени родства до 55 лет (мужчины) или 60 лет (женщины), либо у родственников II степени до 65 лет?
3. Были ли у родственников I, II или III степени родства сердечные приступы, требующие госпитализации?
4. Проводилось ли аортокоронарное шунтирование у родственников I, II или III степени родства?
5. Проводилась ли коронарная ангиопластика или стентирование у родственников I, II или III степени родства?
6. Были ли случаи внезапной смерти у членов семьи в возрасте до 60 лет?

На основании анкетирования участники были разделены на 2 группы:

- **Группа 1:** дети с отягощенным семейным анамнезом по ССЗ или гиперхолестеринемии.
- **Группа 2:** дети без отягощенного семейного анамнеза.

### Этап 2. Биохимическое обследование и диагностика СГХС

Все участники ( $n = 521$ ) прошли исследование липидного профиля, включающее определение уровней:

- общего холестерина (ОХС);

- липопротеинов низкой плотности (ЛНП);
- липопротеинов высокой плотности (ЛВП);
- триглицеридов (ТГ).

Анализ проводился в сертифицированных лабораториях с использованием стандартных биохимических методов. У детей с выявленной гиперхолестеринемией (ОХС  $> 5,2$  ммоль/л или ЛНП  $> 3,4$  ммоль/л) выполнялось дополнительное обследование для исключения вторичных дислипидемий, включающее:

- определение уровня глюкозы (для исключения сахарного диабета);
- тиреотропного гормона (ТТГ) (для исключения гипотиреоза);
- печеночных ферментов (АЛТ, АСТ) и креатинина (для исключения заболеваний печени и почек).

Диагноз СГХС устанавливался в соответствии с критериями Саймона – Брума, которые включают [17]:

- уровень ОХС  $> 6,7$  ммоль/л или ЛНП  $> 4,0$  ммоль/л, *плюс одно из нижеперечисленных:*

- наличие инфаркта миокарда в анамнезе у родственника II степени родства до 50 лет, родственника I степени родства – до 60 лет,

*и/или*

- ОХС  $> 7,5$  ммоль/л у взрослого I или II степени родства или повышение ОХС  $> 6,7$  ммоль/л у ребенка или родственника I степени родства в возрасте менее 16 лет.

### Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программы SAS JMP PRO 17.2. Применялись следующие методы:

- **Описательная статистика:** среднее значение (M), стандартное отклонение (SD) для количественных переменных; проценты и абсолютные числа для категориальных данных.

- **Сравнительный анализ:** t-критерий Стьюдента для нормально распределенных данных или U-критерий Манна – Уитни для ненормального распределения; критерий  $\chi^2$  для категориальных данных.

- **Оценка эффективности скрининга:** рассчитывались чувствительность, специфичность, положительная (PPV) и отрицательная (NPV) прогностические ценности для целевого, универсального и комбинированного скрининга.

- **ROC-анализ:** использовался для оценки предсказательной ценности комбинированного скрининга (анамнез + уровень ЛНП). Диагностическая точность оценивалась по площади под ROC-кривой (AUC). Комбинированный предиктор формировался с помощью логистической регрессии.

Уровень статистической значимости устанавливался на уровне  $p < 0,05$ .

### Этические аспекты

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». Все родители (опекуны) подписали информированное согласие. Данные участников обезличены для обеспечения конфиденциальности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика выборки представлена в *табл. 1*.

По результатам 1-го этапа (анкетирование) выявлено, что 77 (14,8%) детей имелиотягощенный семейный анамнез по ранним ССЗ атеросклеротического генеза. Кроме того, у 5 детей (1,0%) близкий родственник I степени страдал гиперхолестеринемией неясного генеза. По данным семейного анамнеза, **перенесли** острые сердечно-сосудистые события атеросклеротического генеза 49 родственников I–II степени родства. В возрасте 31–40 лет – 10 родственников (20%), в возрасте 41–50 лет – 39 родственников (80%). В результате острых ССЗ атеросклеротического генеза **скончались** 30 родственников I–II степени родства: из них 10 родственников (33,3%) – в возрасте 31–40 лет и 20 родственников (66,7%) – в возрасте 41–50 лет.

Результаты расширенного обследования и диагностики семейной гиперхолестеринемии представлены в *табл. 2*.

В ходе 2-го этапа исследования всем детям (n = 521) проведено определение липидного профиля. В группе детей с отягощенным семейным анамнезом (n = 77) средний уровень ОХС составил  $4,30 \pm 0,8$  ммоль/л, ЛНП –  $2,60 \pm 0,7$  ммоль/л, ЛВП –  $1,38 \pm 0,2$  ммоль/л, ТГ –  $0,80 \pm 0,2$  ммоль/л. В группе без отягощенного семейного анамнеза (n = 444) средние уровни показателей липидного профиля были сопоставимы: ОХС –  $4,45 \pm 0,7$  ммоль/л, ЛНП –  $2,50 \pm 0,5$  ммоль/л, ЛВП –  $1,34 \pm 0,2$  ммоль/л, ТГ –  $1,10 \pm 0,3$  ммоль/л.

Достоверно повышенный уровень ОХС и ЛНП выявлен у 5 детей (6,5%) с отягощенным семейным анамнезом – в этой подгруппе средний ОХС составил  $6,70 \pm 0,4$  ммоль/л, ЛНП –  $4,90 \pm 0,3$  ммоль/л, ЛВП –  $1,45 \pm 0,2$  ммоль/л,

ТГ –  $0,90 \pm 0,2$  ммоль/л. Среди детей без отягощенного анамнеза было выявлено 10 человек (2,3%) с гиперхолестеринемией; средние показатели липидного профиля в данной подгруппе: ОХС –  $6,80 \pm 0,5$  ммоль/л, ЛНП –  $4,80 \pm 0,4$  ммоль/л, ЛВП –  $1,50 \pm 0,3$  ммоль/л, ТГ –  $1,00 \pm 0,3$  ммоль/л. По результатам дополнительного обследования пациентов с гиперхолестеринемией (n = 15) вторичная дислипидемия исключена. Средние значения показателей для этой группы: глюкоза –  $4,2 \pm 0,2$  ммоль/л, ТТГ –  $1,7 \pm 0,6$  мкМЕ/мл, АЛТ –  $16,7 \pm 4,2$  Ед/л, АСТ –  $19,3 \pm 5,7$  Ед/л, креатинин –  $100,0 \pm 8,6$  мкмоль/л. Все дети с выявленной гиперхолестеринемией (n = 15) имели нормальные значения SDS индекса массы тела.

Таким образом, по результатам целевого скрининга выявлено 5 детей с вероятной СГХС с отягощенным семейным анамнезом по ранним ССЗ и 10 детей с вероятной СГХС без отягощенного семейного анамнеза.

### Эффективность различных методов скрининга

Для оценки эффективности целевого, универсального и комбинированного скрининга были рассчитаны чувствительность, специфичность, а также положительные (PPV) и отрицательные (NPV) прогностические значения каждого подхода (*табл. 3*).

*Таргетный скрининг* продемонстрировал относительно низкую чувствительность (~33%) в выявлении вероятных случаев СГХС у детей, что связано с пропуском пациентов без выраженного семейного анамнеза. Специфичность таргетного подхода составила ~85,8%, а положительное прогностическое значение – всего ~6,5%, отражая низкую долю действительно больных среди выявленных при одном анкетировании (с учетом низкой распространенности СГХС в популяции). Отрицательное прогностическое значение таргетного скрининга было высоким (~97,7%), т. е.

● **Таблица 1.** Характеристика исследуемой выборки

● **Table 1.** Characteristics of the study population

Параметр	Значение (M ± SD)	% (n)
Возраст, лет	$12,5 \pm 0,5$	100% (521)
Нормальная масса тела (от -1 до +1 SDS индекса массы тела)	$0,04 \pm 0,5$	79,7% (415)
Дефицит массы тела легкой степени (от -1 до -2 SDS индекса массы тела)	$-1,47 \pm 0,3$	6,5% (34)
Дефицит массы тела средней степени (< -2 SDS индекса массы тела)	$-2,1 \pm 0,2$	1,0% (5)
Избыточная масса тела (от +1 до +2 SDS индекса массы тела)	$1,42 \pm 0,3$	10,2% (53)
Ожирение (> +2 SDS индекса массы тела)	$2,18 \pm 0,2$	2,7% (14)

● **Таблица 2.** Результаты липидного профиля и диагностики семейной гиперхолестеринемии (n = 521)

● **Table 2.** Results of lipid profile tests and screening for familial hypercholesterolemia (n = 521)

Группа	ОХС (ммоль/л)	ЛНП (ммоль/л)	ЛВП (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)
С отягощенным анамнезом (n = 77)	$4,30 \pm 0,8$	$2,60 \pm 0,7$	$1,38 \pm 0,2$	$0,80 \pm 0,2$
Без отягощенного анамнеза (n = 444)	$4,45 \pm 0,7$	$2,50 \pm 0,5$	$1,34 \pm 0,2$	$1,10 \pm 0,3$
Вероятная СГХС, с отягощенным анамнезом (n = 5)	$6,70 \pm 0,4$	$4,90 \pm 0,3$	$1,45 \pm 0,2$	$0,90 \pm 0,2$
Вероятная СГХС, без отягощенного анамнеза (n = 10)	$6,80 \pm 0,5$	$4,80 \pm 0,4$	$1,50 \pm 0,3$	$1,00 \pm 0,3$

Примечание. ОХС – общий холестерин, ЛНП – липопротеин низкой плотности, ЛВП – липопротеин высокой плотности, ТГ – триглицерид.

при отсутствииотягощенного анамнеза вероятность СГХС у ребенка крайне мала.

**Универсальный скрининг** (биохимическое обследование всех детей) позволил выявить все случаи вероятной СГХС в выборке (чувствительность 100%) при отсутствии ложноотрицательных результатов. Специфичность универсального скрининга в данной выборке также достигла 100%, т. к. порог для гиперхолестеринемии был установлен достаточно высоким, и ни у одного ребенка без СГХС не было выявлено значимого повышения холестерина. Таким образом, в нашей модели универсальный скрининг характеризуется максимальными показателями эффективности (100% для всех параметров). Однако в более широкой популяции при снижении пороговых значений холестерина для скрининга специфичность и PPV универсального подхода могут быть ниже за счет выявления пограничных отклонений липидного профиля, не связанных с СГХС.

**Комбинированный скрининг**, подразумевающий использование как анкетирования, так и биохимического обследования, обеспечивает 100% чувствительность (не уступая универсальному скринингу в способности выявлять случаи СГХС). При этом специфичность комбинированного подхода ниже специфичности чисто биохимического скрининга, т. к. включение анкетирования приводит к ложноположительным результатам у детей с отягощенным анамнезом, но без гиперхолестеринемии. PPV комбинированного скрининга составляет порядка 17%, превышая таковое для одного лишь целевого скрининга, но уступая универсальному. NPV комбинированного метода, напротив, максимально высокое (~100%) благодаря тому, что отрицательный результат сразу по двум критериям (отсутствие факторов риска в анамнезе и нормальный липидный профиль) практически исключает наличие СГХС.

Оценка предсказательной ценности сочетанного скрининга методом ROC-анализа представлены в *табл. 4* и на *рис. 1, 2*.

Полученные данные демонстрируют, что изолированное использование уровня ЛНП позволяет достичь высокой диагностической точности при скрининге СГХС в педиатрической популяции (AUC = 0,99). Тем не менее, добавление сведений о семейном анамнезе в виде бинарного фактора повышает дискриминационную способность модели до максимального значения (AUC = 1,00). Это указывает на наличие независимой диагностической ценности семейного анамнеза даже при высокоинформативных биохимических показателях.

- **Таблица 3.** Чувствительность, специфичность, PPV и NPV методов скрининга семейной гиперхолестеринемии (n = 521)
- **Table 3.** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of familial hypercholesterolemia screening methods (n = 521)

Метод	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	PPV (%)	NPV (%)
Таргетный скрининг	33,3	85,8	6,5	97,7
Универсальный скрининг	100	100	100	100
Комбинированный скрининг (таргетный + универсальный)	100	85,8	17,2	100

## ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании проведена оценка диагностической ценности 3 вариантов скрининга СГХС у детей – целевого, универсального и их комбинации.

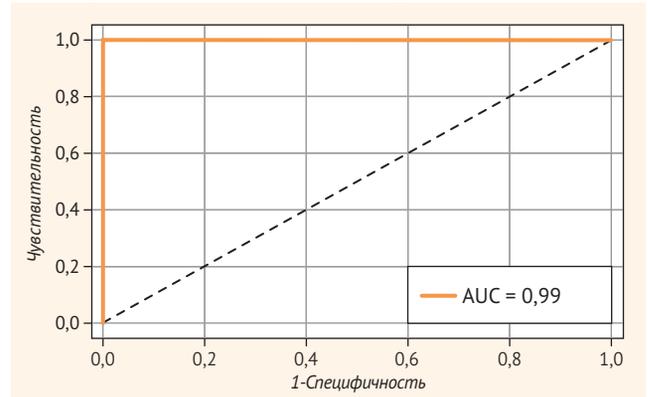
**Таргетный скрининг** продемонстрировал низкую чувствительность (~33%), выявляя лишь около трети случаев СГХС, при относительно высокой специфичности (~86%). Положительная прогностическая ценность (PPV) данного метода оказалась крайне низкой (~6,5%), что отражает низкую долю истинных положительных результатов среди детей с отягощенным анамнезом, тогда как отрицательная прогностическая ценность (NPV) целевого

- **Таблица 4.** Сравнение диагностической точности изолированного и сочетанного скрининга
- **Table 4.** Comparison of the diagnostic accuracy of screening tests in isolation and combination

№	Метод	AUC
5.1	ЛНП (изолированно)	0,99
5.2	Сочетанный скрининг (анамнез + ЛНП)	1,00

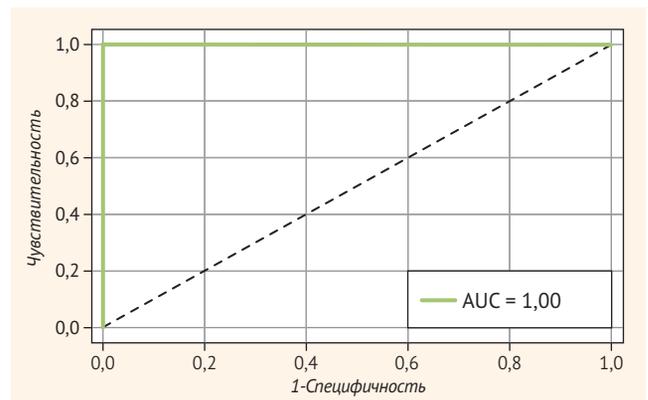
- **Рисунок 1.** ROC-кривая для уровня липопротеина низкой плотности как диагностического критерия семейной гиперхолестеринемии

- **Figure 1.** ROC curve for a low-density lipoprotein level as a diagnostic criterion for familial hypercholesterolemia



- **Рисунок 2.** ROC-кривая для сочетанного скрининга (анамнез + липопротеин низкой плотности)

- **Figure 2.** ROC curve for combined screening (past medical history + low-density lipoprotein)



скрининга близка к 98%, т. е. при отсутствии отягощенно-го анамнеза вероятность заболевания практически исключается.

*Универсальный скрининг* обеспечил максимальную чувствительность (100%), выявив в нашей выборке все случаи СГХС; специфичность также достигла 100% при выбранных критериях, поэтому и PPV, и NPV приблизились к 100%. Это подчеркивает способность всеобщего обследования обнаруживать всех больных и надежно исключать диагноз у здоровых детей. Полученные значения специфичности и положительной прогностической ценности для универсального скрининга в данной выборке достигли 100%, что может показаться избыточно оптимистичным. Такая диагностическая точность возможна исключительно в условиях ограниченного набора фоновых состояний, способных вызывать вторичную дислипидемию. В рамках настоящего исследования в выборку намеренно включались *условно здоровые дети*, без известных хронических заболеваний, эндокринных и метаболических нарушений, что существенно снижало риск ложно-отрицательных или ложноположительных результатов. Таким образом, полученные нами показатели эффективности универсального скрининга отражают модельную ситуацию в популяции детей с низким риском и не могут автоматически распространяться на педиатрическую популяцию в целом, включающую детей с ожирением, метаболическими расстройствами и другими хроническими заболеваниями. В реальной клинической практике специфичность и PPV универсального подхода могут быть ниже, особенно при снижении порогов диагностически значимых уровней холестерина.

*Комбинированный скрининг* продемонстрировал такую же высокую чувствительность (100%), как и универсальный скрининг, при специфичности около 85–86%. Умеренное снижение специфичности объясняется ложноположительными результатами у детей с отягощенным семейным анамнезом, но без гиперхолестеринемии. Положительная прогностическая ценность (PPV) этой схемы (~17%) оказалась выше, чем при одном лишь анкетировании, но ниже, чем при исключительно биохимическом тестировании; отрицательная прогностическая ценность (NPV) достигала 100%. Таким образом, сочетание методов позволяет максимально выявлять случаи СГХС при приемлемой доле ложноположительных результатов.

*Таргетный скрининг* обладает очевидным преимуществом простоты и низкой стоимости. Сбор сведений о семейном анамнезе легко интегрировать в педиатрическую практику, направляя лабораторное обследование только на группы повышенного риска. Однако данный подход пропускает большинство детей с СГХС, если у них нет явных указаний на заболевание в семье. В нашем исследовании около двух третей детей с вероятной СГХС не имели отягощенного семейного анамнеза и остались бы невыявленными при использовании только таргетного подхода. Это согласуется с данными литературы: учет исключительно данных семейного анамнеза может приводить к пропуску до половины случаев детской гиперхолестеринемии [13, 14, 18, 19]. Дополнительная

проблема – низкая положительная прогностическая ценность: далеко не у каждого ребенка с положительным анамнезом диагноз СГХС подтверждается лабораторно.

*Универсальный скрининг* обеспечивает наивысшую чувствительность и раннее выявление, независимо от осведомленности семьи о факторах риска. Он позволяет обнаружить случаи в недиагностированных семьях, что соответствует современным рекомендациям расширять охват профилактических обследований [12]. Основные ограничения всеобщего подхода связаны с его высокой ресурсоемкостью и потенциалом снижения специфичности при более мягких диагностических критериях. Массовое тестирование требует значительных ресурсов – организации забора крови у всех детей, проведения лабораторных анализов, последующего наблюдения. Кроме того, при снижении диагностических порогов холестерина для увеличения охвата специфичность неизбежно падает, а число ложноположительных случаев возрастает, создавая дополнительную нагрузку на систему здравоохранения.

*Комбинированный подход* объединяет достоинства обоих методов: практически исключает пропуск больных и повышает точность за счет учета наследственного анамнеза. В реальной практике такую стратегию можно реализовать поэтапно. Например, первичное анкетирование семейного анамнеза при обращении ребенка или в рамках профилактического осмотра позволит выделить группу риска, после чего всем детям (с особым вниманием к группе риска) проводится скрининг липидного профиля. Подобная двухэтапная схема повышает эффективность выявления без существенного снижения специфичности. Недостатком комбинированного метода остаются более сложная организация процесса и большие затраты, т. к. фактически необходимо реализовать оба этапа скрининга для всей популяции детей.

Наши результаты согласуются с актуальными международными рекомендациями и исследованиями в области скрининга СГХС. Европейские и американские эксперты подчеркивают необходимость раннего выявления семейной гиперхолестеринемии у детей [10, 12]. В последние годы практика действительно смещается от узконаправленного обследования только групп риска к всеобщему скринингу детей определенного возраста. Так, в США рекомендовано проводить универсальный скрининг уровня холестерина у детей 9–11 лет в сочетании с селективным скринингом для групп высокого риска. Наши данные демонстрируют, что широкие стратегии – универсальная и комбинированная – существенно превосходят таргетную по эффективности выявления случаев СГХС, что подтверждает необходимость более массового охвата скринингом. В то же время включение семейного анамнеза даже при всеобщем обследовании улучшает специфичность, поддерживая целесообразность комбинированного подхода к скринингу.

С практической точки зрения, для российской педиатрической практики важно учитывать баланс возможностей и ресурсов. *Таргетный скрининг* является наиболее простым в реализации и наименее затратным, что

особо ценно в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения – его можно внедрять уже сейчас путем сбора семейного анамнеза и обследования лишь детей из группы риска. *Универсальный скрининг* обладает наивысшей чувствительностью, позволяя выявлять практически всех пациентов, однако требует существенных вложений. Оптимальным вариантом его проведения может быть включение анализа липидного профиля в программу плановых медосмотров детей в возрасте около 10 лет. *Комбинированный скрининг* обеспечивает максимальную результативность, но и наиболее сложен в организационном плане, поскольку фактически объединяет оба этапа обследования. Тем не менее, внедрение даже селективного (таргетного) скрининга лучше, чем полный отказ от каких-либо скрининговых мероприятий. Максимального же снижения смертности от атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний можно ожидать только при охвате как можно большей доли детской популяции. Учитывая, что раннее начало лечения СГХС достоверно улучшает прогноз пациентов [5], развитие программ педиатрического скрининга СГХС представляется обоснованным и перспективным.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает, что выбор стратегии скрининга существенно влияет на эффективность выявления семейной гиперхолестеринемии у детей. *Таргетный подход*, несмотря на свою простоту и минимальные затраты, позволяет выявить лишь небольшую часть случаев СГХС. *Универсальный скрининг*, напротив, обнаруживает практически всех больных детей, но требует значительно больше ресурсов. *Комбинированный подход* продемонстрировал наилучшие результаты, сочетая преимущества обоих методов. Полученные нами данные подчеркивают целесообразность расширения скрининговых программ: раннее выявление детей с СГХС дает возможность своевременно начать лечебные мероприятия, что позволяет предотвратить развитие атеросклероза и улучшить отдаленный прогноз для пациентов.

## ВЫВОДЫ

*Эффективность методов скрининга.* Универсальный и комбинированный методы скрининга обеспечивают значительно более высокую чувствительность и общую эффективность выявления СГХС у детей по сравнению с таргетным (селективным). Таргетный скрининг, основанный только на данных семейного анамнеза, пропускает значительную долю больных. В отличие от него универсальный подход выявляет практически всех пациентов, а комбинированный объединяет преимущества обоих методов, сводя к минимуму пропущенные случаи.

*Рекомендации для практики.* На основании полученных результатов целесообразно внедрять в педиатрическую практику расширенные программы скрининга СГХС. Оптимальным вариантом представляется комбинированный скрининг – массовое обследование детей определенного возраста с одновременным учетом семейного анамнеза – как способ максимально раннего и точного выявления заболевания. В условиях ограниченных ресурсов возможен поэтапный подход: на начальном этапе применять хотя бы таргетный скрининг как минимально необходимую меру, постепенно расширяя его до всеобщего охвата детей по мере увеличения возможностей системы здравоохранения.

*Перспективы исследований.* Необходимы дальнейшие исследования для оптимизации скрининговых программ. Перспективными направлениями являются оценка экономической обоснованности массового скрининга СГХС, уточнение оптимальных пороговых уровней липидов для диагностики в детском возрасте, а также внедрение молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза и расширения каскадного скрининга в семьях. Длительное наблюдение за пациентами, выявленными в детстве, позволит оценить влияние раннего вмешательства на отдаленные клинические исходы и эффективность подобных программ в снижении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.



Поступила / Received 05.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.06.2025

Принята в печать / Accepted 27.06.2025

## Список литературы / References

1. EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). Global perspective of familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet*. 2021;398(10312):1713–1725. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)01122-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)01122-3).
2. Езов МВ, Бажан СС, Ершова АИ, Мешков АН, Соколов АА, Кухарчук ВВ и др. Клинические рекомендации по семейной гиперхолестеринемии. *Атеросклероз*. 2019;15(1):58–98. Режим доступа: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/211/191>
3. Езов МВ, Бажан СС, Ершова АИ, Мешков АН, Соколов АА, Кухарчук ВВ et al. Clinical guidelines for familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2019;15(1):58–98. (In Russ.) Available at: <https://ateroskleroz.elpub.ru/jour/article/view/211/191>.
4. Кухарчук ВВ, Малышев ПП, Мешков АН. Семейная гиперхолестеринемия: современные аспекты диагностики, профилактики и терапии. *Кардиология*. 2009;49(1):76–83. Режим доступа: <https://elibrary.ru/oghjfn>. Kukharчук ВВ, Malyshev PP, Meshkov AN. Familial hypercholesterolemia. Contemporary aspects of diagnosis, prevention, and therapy. *Kardiologiya*. 2009;49(1):76–83. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/oghjfn>.
5. Mundal L, Iglund J, Veierød MB, Holven KB, Ose L, Selmer RM et al. Impact of age on excess risk of coronary heart disease in patients with familial hypercholesterolaemia. *Heart*. 2018;104(19):1600–1607. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2017-312706>.
6. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, de Groot E et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547–1556. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816454>.
7. Stewart J, McCallin T, Martinez J, Chacko S, Yusuf S. Hyperlipidemia. *Pediatr Rev*. 2020;41(8):393–402. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0053>.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937–952. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17018-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17018-9).
9. Маль ГС, Смахтина АМ. Вторичная гиперлипидемия: определение, фенотипы и индуцирующие факторы. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2021;9(32):43–51. <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51>.
10. Маль ГС, Смахтина АМ. Secondary hyperlipidemia: definition, phenotypes, and inducing factors. *International Journal of Heart and Vascular Diseases*. 2021;9(32):43–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2311-1623-2021-32-43-51>.

9. Thongtang N, Sukmawan R, Llanes EJB, Lee ZV. Dyslipidemia management for primary prevention of cardiovascular events: Best in-clinic practices. *Prev Med Rep.* 2022;27:a101819. <https://doi.org/10.1016/j.pmedr.2022.101819>.
10. 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>.
11. Емельяничик ВС, Никулина СЮ, Емельяничик ЕЮ, Протопопов АВ. Новые возможности выявления риска сердечно-сосудистых событий у молодых людей: роль семейной гиперхолестеринемии. *Российский кардиологический журнал.* 2022;27(12):5294. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5294>.  
Emelyanchik VS, Nikulina SYu, Emelyanchik E Yu, Protopyopov AV. New opportunities for identifying the risk of cardiovascular events in young people: the role of familial hypercholesterolemia. *Russian Journal of Cardiology.* 2022;27(12):5294. (In Russ.) <http://doi.org/10.15829/1560-4071-2022-5294>.
12. 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>.
13. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna O, Bratina N, Ose L, Wiegman A. Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child.* 2012;97(3):272–276. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300081>.
14. Емельяничик ЕЮ, Моисеева АМ, Емельяничик ВС, Мариловцева ОВ, Хомченков РВ, Мосина ВА и др. Эффективность таргетного скрининга семейной гиперхолестеринемии у детей и взрослых до 44 лет: ретроспективно-проспективное наблюдательное исследование. *CardioСоматика.* 2024;15(1):19–30. <https://doi.org/10.17816/CS623868>.
- Emelyanchik EYu, Moiseeva AM, Emelyanchik VS, Marilovtseva OV, Khomchenkov RV, Mosina VA et al. Efficacy of targeted screening for familial hypercholesterolemia in children and adults aged <44 years: retrospective, prospective observational study. *Cardiosomatics.* 2024;15(1):19–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/CS623868>.
15. Ежов МВ, Сергиенко ИВ, Колмакова ТЕ, Тмоян НА, Чубыкина УВ, Близняк СА, Алексеева ИА. Семейная гиперхолестеринемия. М.: Латисс; 2021. 84 с. Режим доступа: <https://www.meducate.ru/sites/meducate.ru/files/ezhov.pdf>.
16. Зарипова ЮР, Иго ОЛ, Михайловская ЕГ, Гусева НБ, Никитин СС, Мушкатина МА и др. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике. *Вопросы практической педиатрии.* 2023;18(3):127–132. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-127-132>.
- Zaripova YuR, Igo OL, Mikhaylovskaya EG, Guseva NB, Nikitin SS, Mushkatina MA, et al. Familial hypercholesterolemia in pediatric practice. *Clinical Practice in Pediatrics.* 2023;18(3):127–132. (In Russ.) <http://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-127-132>.
17. 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>.
18. Casula M, Gazzotti M, Capra ME, Olmastroni E, Galimberti F, Catapano AL, Pederiva C. Refinement of the diagnostic approach for the identification of children and adolescents affected by familial hypercholesterolemia: Evidence from the LIPIGEN study. *Atherosclerosis.* 2023;385:117231. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117231>.
19. Kreissl A, Walleczek N, Espina PR, Hallwirth U, Greber-Platzter S. Selective screening for familial hypercholesterolemia in Austrian children – first year results. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):208. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1586-4>.

#### 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:

**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

**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; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; специалист организационно-методического отдела по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; Pshenichnikovaii@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

**Максимова Лариса Юрьевна**, д.пед.н., к. филол. н., заслуженный учитель Российской Федерации, начальник? «Московский кадетский корпус "Пансион воспитанниц Министерства обороны Российской Федерации"»; 125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, д. 21; larisamaximova@yandex.ru

**Елезова Любовь Игоревна**, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, заместитель главного врача по медицинской части, Центральный клинический санаторий для детей с родителями «Малаховка»; 140030, Россия, Московская обл., Люберецкий р-н, п. Малаховка, ул. Калинина, д. 29; elelu@mail.ru

#### Information about the authors:

**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

**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; Pediatrician, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Specialist of the Organizational and Methodical Department of Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Pshenichnikovaii@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

**Larisa Yu. Maksimova**, Dr. Sci. (Educ.), Ph. D. (Philol.), Honored Teacher of the Russian Federation, Head, Moscow Cadet Corps "Boarding School for Pupils of the Ministry of Defense of the Russian Federation"; 21, Polikarpov St., Moscow, 125284, Russia; larisamaximova@yandex.ru

**Liubov I. Elezova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief of Medical Officer, Central Clinical Health Resort for Children with Parents "Malakhovka"; 29, Kalinin St., Malakhovka Village, Moscow Region, 140033, Russia; elelu@mail.ru

# Клинический полиморфизм болезней накопления: дифференциально-диагностический алгоритм

**Н.Н. Мартынович**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6250-750X>, [mn-07@bk.ru](mailto:mn-07@bk.ru)

**А.Н. Колчина**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9290-3060>, [kolchina.a@mail.ru](mailto:kolchina.a@mail.ru)

<sup>1</sup> Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

<sup>2</sup> Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62

<sup>3</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1

## Резюме

В статье представлен обзор современного состояния вопроса о лизосомных болезнях накопления (ЛБН), группе редких генетических заболеваний, характеризующихся аномальным накоплением продуктов деградации макромолекул в клеточных органеллах. Клинические проявления ЛБН сильно варьируются в зависимости от типа заболевания и могут включать поражение печени, нервной системы и других органов. Для наилучшей демонстрации особенностей клинического течения и механизмов поражения печени при различных ЛБН в работе рассмотрены отдельные нозологии, такие как болезнь Гоше, болезнь Ниманна – Пика, дефицит лизосомной кислой липазы, ганглиозидозы и мукополисахаридозы, имеющие существенные различия в патогенезе и клиническом течении. Описаны диагностические критерии, такие как измерение активности ферментов и обнаружение патологических генотипов, а также специализированные биомаркеры, используемые для подтверждения диагноза. Диагностика ЛБН основывается на измерении активности ферментов или концентрации метаболитов в биологических образцах. Для подтверждения диагноза «ЛБН» используется молекулярно-генетическое тестирование. В данном обзоре авторами рассматриваются терапевтические стратегии, включая ферментозаместительную терапию (ФЗТ), субстратредукционную терапию и трансплантацию печени при наличии тяжелых форм поражения органа. Подчеркнута важность раннего выявления и назначения терапии для предотвращения необратимых изменений в печени и других органах. Также отмечены перспективы применения генотерапии, продемонстрировавшие положительный опыт в экспериментальных условиях, открывающие путь к новым методам лечения, способствующие восстановлению нормальной функции ферментов и профилактике прогрессирования заболевания. Представленные материалы обеспечивают комплексное понимание вопросов диагностики и лечения ЛБН, что важно для практикующих врачей и исследователей, занимающихся вопросами орфанных заболеваний.

**Ключевые слова:** лизосомные болезни накопления, болезнь Гоше, мукополисахаридозы, дефицит лизосомальной кислой липазы, болезнь Ниманна – Пика, ганглиозидоз, болезнь Сандхоффа, болезнь Тея – Сакса, β-глюкоцереброзидаза, кислая сфингомиелиназа, хитотриозидаза, гепатоспленомегалия, трансплантация печени, генная терапия, ферментозаместительная терапия

**Для цитирования:** Мартынович ММ, Колчина АН. Клинический полиморфизм болезней накопления: дифференциально-диагностический алгоритм. *Медицинский совет*. 2025;19(11):228–236. <https://doi.org/10.21518/ms2025-217>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Clinical polymorphism of storage diseases: A differential diagnostic algorithm

**Natalya N. Martynovich**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-6250-750X>, [mn-07@bk.ru](mailto:mn-07@bk.ru)

**Anastasia N. Kolchina**<sup>3</sup>, <https://orcid.org/0000-0001-9290-3060>, [kolchina.a@mail.ru](mailto:kolchina.a@mail.ru)

<sup>1</sup> Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

<sup>2</sup> Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 62, B. Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

<sup>3</sup> Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

## Abstract

The article presents an overview of the current understanding of lysosomal storage diseases (LSD) – a group of rare genetic disorders characterized by abnormal accumulation of macromolecular degradation products within cell organelles. The clinical manifestations of LSD vary significantly depending on the type of disorder and may include liver damage, neurological symptoms, and involvement of other organs. To illustrate the unique features of clinical course and mechanisms of liver injury associated with different types of LSD, individual nosologies have been reviewed, including Gaucher's disease, Niemann-Pick disease, lysosomal acid lipase deficiency, gangliosidoses, and mucopolysaccharidoses, all of which show substantial differences in their pathogenesis and clinical presentations. Diagnostic criteria were described, focusing on measurements

of enzyme activities and identification of pathogenic genotypes, alongside specialized biomarkers utilized for confirming diagnoses. Diagnosis of LSDs relies on assessing enzyme activity or metabolite concentrations in biological samples, while molecular-genetic testing is employed to verify the diagnosis. In this review, various therapeutic strategies are discussed, encompassing enzyme replacement therapy (ERT), substrate reduction therapy, and liver transplantation when severe organ involvement occurs. Early detection and prompt initiation of treatment are emphasized as crucial steps to prevent irreversible organ damage. Additionally, the prospects of applying gene therapy, which has shown positive outcomes in experimental studies, are highlighted. This approach opens up new possibilities for innovative treatments aimed at restoring normal enzyme function and preventing disease progression. The presented data offer a comprehensive insight into the issues surrounding the diagnosis and management of LSDs, which is important for both clinicians and researchers engaged in the study of rare diseases.

**Keywords:** lysosomal storage diseases, gaucher disease, mucopolysaccharidoses, lysosomal acid lipase deficiency, niemann-pick disease, gangliosidosis, sandhoff disease, tay-sachs disease, beta-glucocerebrosidase, acid sphingomyelinase, chitotriosidase, hepatosplenomegaly, liver transplantation, gene therapy, enzyme replacement therapy

**For citation:** Martynovich NN, Kolchina AN. Clinical polymorphism of storage diseases: A differential diagnostic algorithm. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):228–236. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-217>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лизосомные болезни накопления (ЛБН) – это группа генетических заболеваний, возникающих в результате дефекта гидролитического фермента, активаторного белка, транспортного белка или фермента, необходимого для правильной обработки других лизосомальных белков, что приводит к накоплению продуктов деградации макромолекул и различным расстройствам со стороны органов и систем [1]. В настоящее время науке известно более 50 различных генов, в которых могут происходить мутации, приводящие к развитию ЛБН.

Клинические проявления разнообразны не только в зависимости от типа ЛБН, но и внутри каждой группы заболеваний. Это связано с широким спектром мутаций, приводящих к полной или частичной блокировке ферментов. В связи с этим для части ЛБН характерны чисто неврологические проявления (например, болезнь Гоше 1-го типа), другие же протекают с широким спектром неврологических симптомов и поражением внутренних органов или без них [2]. Дебют проявлений может варьироваться при этом от новорожденности до взрослого возраста. Помимо этого, у пациентов могут быть диагностированы низкий рост, огрубение черт лица, ограничение подвижности мелких и крупных суставов, периферическая невропатия и/или атаксия [3, 4].

В целом ЛБН можно описать как подгруппу врожденных ошибок метаболизма, которые в первую очередь являются результатом дефицита/дефекта одного или нескольких лизосомальных ферментов, участвующих в деградации макромолекул. Однако при некоторых ЛБН точная функция мутировавшего белка еще не определена [5, 6].

Несмотря на то что частота встречаемости каждой нозологической единицы ЛБН невелика, как группа эти заболевания выявляются примерно у 1 из 5000–8000 новорожденных во всем мире, что является достаточно частым [7].

Печень является одним из наиболее важных органов в организме человека, выполняющим множество

функций, включая метаболизм, хранение питательных веществ и детоксикацию. Поражение печени при ЛБН может проявляться в виде различных симптомов и признаков, таких как увеличение размеров печени, нарушение функций печени и накопление нерасщепленных веществ в клетках печени. Это может привести к развитию печеночной недостаточности, цирроза печени и других серьезных осложнений [8].

Специфическая диагностика ЛБН основывается на измерении активности фермента или концентрации метаболита в образцах различных тканей. Ранняя диагностика имеет решающее значение для своевременной терапии и лучшего прогноза [9].

Все ЛБН можно подразделить в зависимости от вовлеченного соединения или пути следующим образом [10]:

- Мукополисахаридозы (например, синдром Гурлер).
- Сфинголипидозы (например, ганглиозидоз GM1, болезнь Тея – Сакса, Фабри, Гоше, Ниманна – Пика, Краббе, метахроматическая лейкодистрофия, множественная сульфатазная недостаточность).
- Гликопротеинозы (например, маннозидоз, сиалидоз).
- Нарушения транспорта лизосомальных ферментов (например, муколипидозы).
- Нарушения транспорта лизосомальных мембран (например, болезнь накопления сиаловой кислоты, цистиноз).
- Другие (например, дефицит лизосомальной кислой липазы).

Диагностический поиск ЛБН в первую очередь включает в себя поиск клинически значимых симптомов. Обследование на ЛБН необходимо всем пациентам с задержкой физического и нервно-психического развития, потерей ранее приобретенных навыков, атаксией, судорогами, гипотонией, тугоподвижностью суставов и гепатоспленомегалией, в особенности при отсутствии явных причин, повлекших развитие данной симптоматики [11].

Также необходимо отметить прогрессирующий характер развития заболевания. Хотя многие признаки не являются специфическими и могут быть результатом генетических или экологических факторов, следует провести диагностическое тестирование [12].

## ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЯХ НАКОПЛЕНИЯ

Большинство наследственных метаболических заболеваний характеризуются поражением клеток печени (гепатоцитов), что первично проявляется повышением (обычно от незначительного до умеренного) активности трансаминаз, в основном аланинаминотрансферазы (АЛТ). Исключение составляют заболевания, связанные с накоплением макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, которые клинически проявляются в виде гепатоспленомегалии, что характерно для сфинголипидозов, особенно болезни Гоше (БГ) [2]. Умеренная или тяжелая гепатоспленомегалия при нормальном уровне сыровоточных трансаминаз наблюдается у большинства пациентов с БГ. При этом поражение печени при БГ очень редко приводит к терминальной стадии печеночной недостаточности и ее осложнениям.

Накопление неметаболизированного субстрата в макрофагах и лизосомах гепатоцитов наблюдается при болезни Ниманна – Пика типа А, В, А/В и при дефиците лизосомальной кислой липазы (ДЛКЛ). Это проявляется как гепатоспленомегалия с повышенной активностью трансаминаз. При естественном течении заболевания наблюдается прогрессирование поражения печени до фиброза [13–15]. Таким образом, БГ, болезнь Ниманна – Пика типа А, В, А/В и ДЛКЛ представляют собой лизосомные заболевания с доминирующими печеночными проявлениями [15].

В неонатальном периоде особого внимания заслуживает холестатическая желтуха (обычно сопровождающаяся гепатоспленомегалией), которая может быть первым симптомом болезни Ниманна – Пика типа С (NPC). Неонатальный холестаза нетипичен для БГ, в то время как он может наблюдаться при раннем начале ДЛКЛ, а также при болезни Ниманна – Пика типа А, В, А/В [14, 16].

## ОТДЕЛЬНЫЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ, ПРОТЕКАЮЩИХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ, И ИХ МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

*Болезнь Гоше (БГ)* является наиболее часто встречающимся сфинголипидозом, вызванным биаллельными патогенными вариантами в гене *GBA1*, кодирующем β-глюкоцереброзидазу. При данном заболевании наблюдается накопление нерасщепляемого глюкоцереброзида в клетках Бровича – Купфера, что приводит к гепатоспленомегалии без повреждения гепатоцитов. Большинство симптомов БГ обусловлено вовлечением клеток системы моноцитарно-макрофагальной системы, однако критерием, дифференцирующим отдельные типы, является вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы (ЦНС) [17]. Нейронопатическая БГ (БГ типа 1) является наиболее распространенной формой заболевания, определяемой совокупностью висцеральных

признаков (гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, заболевание костей) и отсутствием первичного поражения ЦНС. Наиболее распространенным патогенным генетическим вариантом в БГ типа 1, например, в кавказской популяции, является NM\_000157.4:p.(Asn409Ser) [N370S]. Наличие N370S на одном аллеле при БГ 1-го типа защищает от развития у пациентов неврологических нарушений [5]. Большинство польских пациентов с БГ 1-го типа являются гетерозиготными по N370S и другим вариантам, особенно L444P [с.1448T>C, р.(Leu483Pro)].

Форма БГ 2-го типа была названа острой нейронопатической из-за прогрессирующей нейродегенерации, в то время как БГ типа 3, подострая нейронопатическая форма, имеет позднее начало признаков поражения ЦНС и весьма изменчивую скорость прогрессирования. Для БГ 2-го типа характерным является наличие опистотонуса, бульбарных признаков (нарушения глотания), паралича глазодвигательных мышц (или двустороннее фиксированное косоглазие) и гепатоспленомегалия в первые 3–6 мес. жизни [6].

Пациенты с БГ типа 3 обычно имеют схожие с БГ 1-го типа симптомы. Неврологические симптомы, такие как паралич надъядерного взгляда и маскообразное лицо, обычно проявляются позднее [18].

Поскольку гепатоспленомегалия и тромбоцитопения являются доминирующими клиническими признаками у пациентов с БГ, педиатры и детские гастроэнтерологи должны иметь настороженность относительно данного заболевания. Поражение печени при БГ редко прогрессирует до терминальной печеночной недостаточности [4]. Однако остается риск развития фиброза печени. Диффузный стеатоз при БГ возникает у взрослых пациентов как часть метаболического синдрома либо *de novo*, либо как побочный эффект длительной ферментозаместительной терапии (ФЗТ) [19, 20].

Причиной развития *болезни Ниманна – Пика* является наличие биаллельных патогенных вариантов в гене *SMPD*. В результате мутации нераспавшийся сфингомиелин накапливается как в макрофагах, так и в лизосомах гепатоцитов, что приводит к умеренной или тяжелой гепатоспленомегалии и повышению активности трансаминаз [4, 21–23]. Сфингомиелин в первую очередь является основным компонентом миелиновой оболочки, поэтому его накопление внутри нейронов и симптомы поражения ЦНС наблюдаются при нейронопатических формах заболевания. Инфантильная нейровисцеральная форма (болезнь Ниманна – Пика тип А, НПА) характеризуется быстро прогрессирующим поражением внутренних органов (выраженная гепатоспленомегалия, умеренное повышение трансаминаз, холестатическая желтуха) и нейродегенерацией, приводящей к летальному исходу в возрасте до 3 лет [21–23]. Неврологические проявления характеризуются прогрессирующим регрессом нервно-психического развития с последующими экстрапирамидными симптомами и нарастающей спастичностью. Пациенты с хронической висцеральной формой (болезнь Ниманна – Пика тип В, НПВ) имеют разный возраст дебюта (от детского до взрослого) и медленно прогрессирующие симптомы,

связанные с поражением внутренних органов без вовлечения ЦНС [21–23]. Клиническая классификация также выделяет промежуточный фенотип (тип А/В), который представляет собой хроническую нейровисцеральную форму заболевания с более поздним дебютом, чем при инфантильной форме, медленным прогрессированием поражения ЦНС и внутренних органов и лучшей выживаемостью [21–23].

Умеренная или выраженная гепатомегалия является обязательным проявлением НПВ, в то время как спленомегалия может выявляться не у всех пациентов [24]. Повышение печеночных ферментов также может быть диагностировано только в части случаев.

Также исследования показывают развитие фиброза и цирроза печени у пациентов с болезнью НПВ. Одним из потенциальных механизмов является то, что накопление сфингомиелина в лизосомах может спровоцировать фиброзную реакцию в тканях. В своем исследовании М.М. McGovern et al. изучали заболеваемость и смертность в когорте из 103 пациентов в возрасте от 1 до 72 лет [13]. У девяти пациентов были диагностированы цирроз или печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени (ТП). Причем у шести пациентов была выявлена фульминантная печеночная недостаточность, у трех были признаки цирроза при биопсии печени.

**Болезнь Ниманна – Пика типа С (НПС)** является лизосомным нейродегенеративным заболеванием, вызванным мутациями в гене *NPC1* или *NPC2*, кодирующем белки, участвующие в клеточном транспорте холестерина и других липидов, на поздней эндосомальной/постлизосомальной стадии.

Примерно у половины пациентов с НПС на первом году жизни диагностируется холестатическая желтуха и гепатоспленомегалия. Несмотря на то что желтуха исчезает в течение нескольких месяцев у большинства пациентов, спленомегалия остается [25, 26].

Врожденная форма НПС встречается редко, однако нельзя забывать, что основным клиническим признаком является поражение печени, связанное с повреждением гепатоцитов, в отличие от других неврологических форм, при которых поражение печени является легким и в основном связано с поражением макрофагов. Пренатально могут быть выявлены неимунная водянка плода, асцит и многоводие, а постнатально – гепатоспленомегалия и быстрое прогрессирование заболевания, приводящее к печеночной недостаточности и летальному исходу [27].

Современная классификация заболевания основана на возрасте появления первых (после 3 мес. жизни) неврологических симптомов:

■ **Ранняя инфантильная форма:** поражение паренхиматозных органов предшествует неврологическим проявлениям (появление симптомов в возрасте от 2 мес. до 2 лет). Характерны спленомегалия или гепатоспленомегалия (возможна с рождения) и длительная холестатическая желтуха [25, 27]. Задержка психомоторного развития и аксиальная гипотония обычно являются первыми неврологическими симптомами. Последующее прогрессирование заболевания включает потерю приобретенных двигатель-

ных навыков, за которыми следует выраженная спастичность и другие пирамидные симптомы.

■ **Поздняя инфантильная форма** (первые заметные неврологические симптомы в возрасте 3–6 лет) и ювенильная форма (в возрасте 6–15 лет): характеризуется наличием длительной холестатической желтухи в анамнезе, изолированной спленомегалией или гепатоспленомегалией в младенчестве, которые могут также сохраняться и далее [27].

Неврологические симптомы при *инфантильной форме* включают нарушения походки, атаксию, вертикальный надъядерный паралич, умственную отсталость и катаплексию. У значительной части пациентов развиваются эпилептические припадки. По мере прогрессирования заболевания возникает дисфагия, дизартрия, пирамидные симптомы и спастичность. *Ювенильная форма* является наиболее распространенной. Первыми симптомами обычно являются трудности в обучении, проблемы с письмом и парез зрения вверх. Неврологические проявления ювенильной формы также включают атаксию, дизартрию, дисфагию, дистонию, пирамидные симптомы и спастичность [27].

■ **Взрослая форма (>16 лет):** характерны психотические симптомы как минимум у 1/3 пациентов в виде психоза и депрессии. Неврологические проявления включают атаксию, парез зрения вверх, дизартрию, дисфагию и дистонию. При этой форме нет увеличения селезенки или печени [27].

**Дефицит лизосомальной кислой липазы (ДЛКЛ)** вызван биаллельными патогенными вариантами в гене *LIPA*. Помимо накопления эфиров холестерина и триглицеридов в макрофагах ретикулоэндотелиальной системы, при ДЛКЛ также повреждаются гепатоциты [28]. **Раннее начало ДЛКЛ** (известное также как болезнь Вольмана) характеризуется дебютом клинических проявлений в первые недели жизни.

Характерные признаки включают значительное и прогрессирующее увеличение печени и селезенки, рвоту, диарею (из-за накопления липидов в слизистой оболочке кишечника развивается синдром мальабсорбции) и задержку роста [14, 28–30]. Увеличение и кальцификация надпочечников являются характерными, но не патогномичными симптомами. Анемия и тромбоцитопения (из-за прогрессирующего гиперспленизма), а также белково-энергетическая недостаточность усиливаются по мере прогрессирования заболевания. Другие биохимические отклонения включают повышенную активность трансаминаз (в т. ч. гамма-глутамилтранспептидазы) и признаки коагулопатии (гипофибриногемии, удлинение МНО, гипоальбуминемии) [14, 28–30]. У некоторых пациентов отмечаются признаки вторичного гемофагоцитарного синдрома – гиперферритинемия, гипертриглицеридемия и гемофагоцитоз в мазках костного мозга [29]. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующей кахексией, печеночной и надпочечниковой недостаточностью, которые приводят к смерти в младенчестве, обычно в возрасте до 4 мес. [30].

**Поздний дебют ДЛКЛ**, также называемый болезнью накопления эфиров холестерина, характеризуется

мягким началом в первом или втором десятилетии жизни или даже позднее. Наиболее характерной особенностью является умеренное увеличение печени, которое может сохраняться в течение многих лет до постановки диагноза [31–33]. Основным биохимическим отклонением является гиперлипидемия, определяемая как повышенная концентрация общего холестерина, триглицеридов и холестерина ЛПНП, а также нормальный/сниженный уровень ЛПВП [31–33]. У большинства пациентов наблюдается легкое или умеренное повышение активности сывороточных трансаминаз [31–33]. УЗИ печени обычно показывает признаки гепатостеатоза, в то время как гистопатологическое исследование биопсии печени выявляет микровезикулярный стеатоз и пенные макрофаги. Повреждение печени может прогрессировать, приводя к фиброзу печени и в конечном итоге – к циррозу [31–33].

Дебют *ганглиозидоза GM1*, или *болезни Сандхоффа* (в основе заболевания – низкая активность β-галактозидазы как в лейкоцитах, так и в плазме), может возникнуть в любом возрасте. У пациентов с инфантильной формой наблюдаются начальные симптомы, связанные с накоплением ганглиозида GM1 в мозге, кератансульфата в соединительной ткани и гликопротеина и олигосахаридов в печени. Увеличение количества кератансульфата в лизосомах печени и селезенке приводит к гепатоспленомегалии [34].

Мутации в гене β-галактозидазы могут приводить к значительным различиям в способности обрабатывать потенциальные субстраты. К примеру, у пациентов с низкой активностью β-галактозидазы могут быть исключительно неврологические признаки, включая дизартрию, и только легкие костные и соматические проблемы, но также может быть тяжелое поражение костей как при мукополисахаридозе (МПС) IVB-типа (тип Моркио В) [35].

Мутации в 3 отдельных генах, кодирующих фермент гексозаминидазу, могут привести к нарушению метаболизма и накоплению ганглиозида GM2. Заподозрить *ганглиозидоз GM2 типа* (болезнь Тея – Сакса) следует у ребенка грудного возраста при потере интереса к окружающим, спастичности, гиперактузии и наличии при офтальмоскопии вишнево-красных пятен в макулярной области. Обнаружение низкой активности гексозаминидазы А из-за мутаций в α-цепи в лейкоцитах и/или плазме подтверждает диагноз болезни Тея – Сакса [36]. Обнаружение низкой активности гексозаминидазы А и В указывает на диагноз болезни Сандхоффа. В дополнение к многочисленным мутациям, выявленным в α- и β-цепях гексозаминидазы А и В, есть младенцы с похожими клиническими признаками, у которых есть дефекты в белке-активаторе GM2, который необходим для гидролиза ганглиозида GM2 гексозаминидазой А. У этих редких пациентов активность гексозаминидазы А и В нормальная, но их можно идентифицировать по накоплению ганглиозида GM2 в спинномозговой жидкости [37].

*Мукополисахаридозы (МПС)* – это ЛБН, возникновение которых связано с дефицитом ферментов, необходимых для поэтапного расщепления гликозаминогликанов (ГАГ),

известных как мукополисахариды [38]. Фрагменты частично деградированных ГАГ накапливаются в лизосомах, что приводит к клеточной дисфункции и клиническим отклонениям. Расстройства МПС классифицируются как типы I, II, III, IV (А или В), VI, VII и IX. Все вышеперечисленные МПС дифференцируются по их клиническим признакам и возрасту проявления, а биохимически – по связанному с ними дефициту ферментов [39]. Исходя из спектра клинических проявлений, все МПС можно разделить на четыре категории в соответствии с их доминирующими клиническими признаками [40]:

- МПС, характеризующийся накоплением ГАГ в мягких тканях и патологией скелета с поражением мозга или без (МПС I, II, VII)
- МПС с поражением мягких тканей и скелета без поражения мозга (МПС VI)
- МПС с преимущественным поражением скелета без поражения мозга (МПС IV А и В)
- МПС с преимущественным поражением центральной нервной системы (ЦНС) (МПС III А–D).

Признаки и симптомы МПС обычно отсутствуют при рождении, за исключением более тяжелых форм МПС VII. Большинство типов дебютируют в течение первых нескольких лет жизни, но некоторые мягкие формы (МПС I, II и некоторые случаи МПС VII и МПС VI) могут проявляться в подростковом или раннем взрослом возрасте.

Фенотип этих расстройств очень разнообразен, присутствуют как легкие, так и тяжелые формы. В целом тяжесть будет зависеть от остаточной активности фермента, которая связана с генотипом. Мутации, которые допускают небольшое количество остаточной активности фермента, приводят к менее тяжелым клиническим фенотипам [41].

МПС следует заподозрить у ребенка с грубыми чертами лица, гепатоспленомегалией и заболеванием костей, аномалиями центральной нервной системы или без них. В редких случаях пациент может обратиться до появления признаков и симптомов МПС из-за наличия заболевания в его родословной [42]. Отличительные признаки поражения опорно-двигательного аппарата могут помочь в диагностике. Например, аномальные овальные или клювовидные тела позвонков и веслообразные ребра могут быть выявлены на рентгенограмме грудной клетки больного младенца с рецидивирующей пневмонией. Биохимическая диагностика включает в себя измерение концентрации гликозаминогликанов в моче (ГАГ). Для окончательной диагностики требуется анализ активности ферментов, обычно в лейкоцитах периферической крови [43].

## ДИАГНОСТИКА ЛИЗОСОМНЫХ БОЛЕЗНЕЙ НАКОПЛЕНИЯ

Золотым стандартом диагностики ЛБН, связанных с дефицитом ферментов, является наличие дефицитной активности ферментов (β-глюкоцереброзидазы, кислой сфингомиеллиназы, лизосомальной кислой липазы) в лейкоцитах периферической крови или культивируемых фибробластах кожи [44].

Выявление биаллельных патогенетических вариантов в генах *GBA1*, *SMPD1*, *LIPA* подтверждает биохимический диагноз.

После того как НПС подозревается клинически, необходимо дополнительное проведение исследования ряда метаболитов (холестан-3 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 6 $\beta$ -триол, изоформы лизо-сфингомиелина (лизо-SM и лизо-SM509) и метаболиты желчных кислот), которые являются специфическими диагностическими биомаркерами для НПС, и их исследование, дополненное молекулярно-генетическим анализом (гены *NPC1* и *NPC2*), следует рассматривать как первый диагностический уровень.

В каждом случае гепатоспленомегалии неизвестной причины необходимо оценивать активность хитотриозидазы. Хитотриозидаза – это фермент, который вырабатывается и секретируется в больших количествах активированными макрофагами, особенно макрофагами, нагруженными фагоцитированным гликофинголипидом при БГ, и в меньшей степени – при других лизосомных заболеваниях, включая НПА, НПВ, НПС и ДЛКЛ. Что касается БГ, данный фермент используется в качестве биомаркера, отражающего тяжесть заболевания, а также эффективность лечения [45].

## ЛЕЧЕНИЕ ЛИЗОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

### Ферментозаместительная и субстратредукционная терапия

Ферментозаместительная терапия (ФЗТ) в настоящее время является золотым стандартом лечения ЛБН, и ее эффективность была впервые доказана у пациентов с БГ [46]. Рекombинантный фермент (имиглюцераза или велаглюцераза-альфа для БГ, себелипаза-альфа для ДЛКЛ, олипудаза-альфа для НП) вводится внутривенно. Затем препарат поглощается тканями-мишенями, в основном макрофагами ретикулоэндотелиальной системы, через рецептор маннозы-6-фосфата [46]. По данным исследований, ФЗТ показала эффективное уменьшение размеров печени и селезенки у пациентов с БГ, НП и ЛДКЛ [47, 48].

Терапия уменьшения субстрата (субстратредукционная) представляет собой другой вариант лечения при некоторых ЛБН и основана на низкомолекулярных ингибиторах ферментов, участвующих в биосинтезе субстратов. Миглустат был первым одобренным препаратом, предназначенным для взрослых пациентов с БГ 1-го типа с легкой и средней степенью заболевания, в случае когда ФЗТ не могла быть терапевтическим вариантом. Было показано, что он эффективен для улучшения или стабилизации висцеральных (уменьшение размеров печени и селезенки), гематологических и костных маркеров заболевания. С другой стороны, Миглустат одобрен для лечения неврологических особенностей НПС. Было показано, что он стабилизирует прогрессирование неврологического заболевания у детей с НПС с безопасностью и переносимостью, сопоставимыми с таковыми у взрослых и подростков [49].

Одобренным препаратом для БГ в настоящее время является элиглустат. За счет снижения притока субстрата элиглустат значительно улучшил проявления заболевания

у пациентов с имеющимися висцеральными и гематологическими поражениями [50].

У пациентов с НП, получавших олипудаза-альфа, улучшение показателей функции печени и липидного профиля наблюдалось через 12 мес. и прогрессировало еще в течение 24 мес., при этом средние значения поддерживались в пределах нормы [48].

Себелипаза-альфа снижала уровни сывороточных аминотрансфераз и других маркеров повреждения клеток печени у пациентов с ДЛКЛ. На 52-й нед. средние уровни АЛТ и АСТ достигли нормальных значений [51]. В ходе основного клинического исследования после 52 нед. себелипаза-альфа предотвратила или обратила вспять фиброз и цирроз у 11 из 12 пациентов, у которых была взята биопсия печени. А также при долгосрочной терапии ФЗТ ни у одного из пациентов не было зарегистрировано патологии печени, требующей трансплантации [51].

### Симптоматическое (связанное с поражением печени) лечение

Трансплантация печени (ТП) может быть рекомендована пациентам с тяжелыми проявлениями печеночной недостаточности. ТП у пациентов с БГ встречается очень редко. Аналогичным образом в литературе содержится лишь несколько сообщений о пациентах с НПВ, перенесших ТП [52].

В исследовании Y. Liu et al. [52] была проведена оценка эффектов ТП у семи детей с НПВ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 12 мес. (6–14 мес.) с начальными проявлениями гепатоспленомегалии, задержки роста, повторной пневмонии и диареи. Все пациенты имели тяжелое поражение печени, интерстициальные заболевания легких и гиперспленизм. После ТП, в течение 3 нед., наблюдалась нормализация функции печени.

ТП также может быть необходимым вмешательством при развитии печеночной недостаточности при ЛДКЛ, но не предотвращает системное прогрессирование заболевания.

Исследования эффективного лечения НПС все еще продолжаются, и ТП по-прежнему остается спорным вопросом в отношении данного заболевания [53]. В исследовании L. Modin et al. говорится о девяти детях с НПС с неонатальной (средний возраст при первом обращении 7 дней) острой печеночной недостаточностью, которым была проведена ТП [54].

### Генотерапия как перспективное направление, нацеленное на лечение печеночной недостаточности

С патофизиологической точки зрения генная терапия, мишенью которой является печень, представляется многообещающим вариантом для ДЛКЛ, которая имеет преобладающий печеночный фенотип. В исследовании P. Lam et al. [55] показано, что генная терапия rscAAVrh74.miniCMV.LIPA значительно улучшила симптомы заболевания в модели ЛДКЛ у мышей *Lipa*<sup>-/-</sup>, а именно уменьшила гепатоспленомегалию и значительно снизила уровни трансаминаз, а также уровни триглицеридов

и холестерина в печени и селезенке. Примечательно, что при генной терапии rscAAVrh74.miniCMV.LIPA не отмечалось повышения уровней сывороточных трансаминаз ни в одной из протестируемых временных точек, что указывает на то, что лечение аденоассоциированным вирусом (AAV) не способствует повреждению печени. Также недавно опубликованы результаты генной терапии *in vivo* с использованием рекомбинантного AAV8 и стабильной долгосрочной экспрессии LAL, достаточной для коррекции фенотипа заболевания в модели мышей Lira-/- [56]. Экспрессированный LAL улучшил вес и скорость роста мышей, исправил гепатоспленомегалию, дислипидемию и трансаминазу, а также снизил накопление липидов в тощей кишке.

Разработка генной терапии для БГ сосредоточена на векторах AAV, которые позволяют достичь стабильной экспрессии целевых генов в нервной системе. Активность глюкоцереброзидазы была значительно увеличена в мозге, печени и селезенке, и никаких токсических эффектов не было обнаружено [57]. Хотя стабильная экспрессия в нервной системе является наиболее важным фактором для лечения нейропатического типа БГ, также желательно системно экспрессировать GBA1 для лечения патологии во внутренних органах [57]. В настоящее время проводится несколько активных клинических испытаний генной терапии для лечения БГ. C.J. Miranda et al. сообщили о многообещающих результатах относительно направленной на печень генной терапии *in vitro* и *in vivo* для лечения GD. Введение вектора GBA AAV привело к устойчивому повышению уровня глюкоцереброзидазы в кровотоке и более высокому уровню ее биодоступности для поглощения макрофагами, чем при использовании ФЗТ (велаглуцераза-альфа) [58].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика ЛБН с поражением печени является одной из многогранных и сложных этапов в современной лечебной практике. Основные клинические проявления включают разнообразные симптомы, начиная от гепатоспленомегалии и заканчивая серьезными нарушениями функций печени вплоть до развития печеночной недостаточности.

Важнейшими особенностями поражения печени при ЛБН являются различные механизмы формирования повреждений гепатоцитов, различающиеся степенью

тяжести и длительностью течения заболевания. В данной статье нами подчеркивается необходимость ранней диагностики и целенаправленного обследования пациентов с подозрением на ЛБН, поскольку своевременное вмешательство позволяет предотвратить серьезные последствия для здоровья и улучшить прогноз заболевания.

Полученные знания важны для понимания механизма возникновения патологий печени при ЛБН и разработки эффективных терапевтических стратегий, направленных на замедление прогрессирования заболевания и профилактики осложнений. Будущие исследования должны быть сосредоточены на разработке индивидуальных подходов к лечению, основанных на конкретных особенностях каждого вида ЛБН.

Для установления диагноза «ЛБН» рекомендовано использование измерения активности ферментов и выявление биаллельных патогенетических вариантов в определенных генах. Особенностью диагностики является необходимость оценки специальных биомаркеров и применения молекулярно-генетических тестов, обеспечивающих точную идентификацию конкретного типа заболевания.

Перспективным направлением является генотерапия, демонстрирующая значительные успехи в экспериментах на животных моделях и показывающая потенциал для безопасного и длительного эффекта при ЛБН. Развитие методов генной терапии открывает новые возможности для полного восстановления функций поврежденных органов и улучшения качества жизни пациентов.

Таким образом, данная работа подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению ЛБН, позволяющего повысить эффективность медицинских вмешательств и обеспечить достойное качество жизни пациентов. Учитывая редкость этих состояний, особое внимание следует уделять просветительским мероприятиям среди врачей-педиатров и детских специалистов, чтобы своевременно распознавать начальные симптомы и направлять пациентов на специализированное обследование и лечение. Дальнейшие научные изыскания направлены на изучение новых методов профилактики и терапии, разработку инновационных подходов к лечению и созданию персонализированных схем ведения пациентов с заболеваниями печени, ассоциированными с ЛБН.



Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.04.2025

Принята в печать / Accepted 24.04.2025

## Список литературы / References

1. Строкова ТВ, Журкова НВ, Павловская ЕВ, Каганов БС. Наследственные метаболические болезни печени: 1. Нарушения метаболизма углеводов; 2. Лизосомные болезни накопления. *Вопросы практической педиатрии*. 2009;4(5):28–37. Режим доступа: [https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4\\_5\\_3.pdf](https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4_5_3.pdf).  
Stroková TV, Zhurkova NV, Pavlovskaya EV, Kaganov BS. Inherited metabolic diseases of the liver: 1. Disorders of carbohydrate metabolism; 2. Lysosomal storage diseases. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2009;4(5):28–37. (In Russ.) Available at: [https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4\\_5\\_3.pdf](https://raspm.ru/files/articles/2009/5/4_5_3.pdf).
2. vom Dahl S, Mengel E. Lysosomal storage diseases as differential diagnosis of hepatosplenomegaly. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(5):619–628. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2010.09.001>.
3. Ferreira CR, Cassiman D, Blau N. Clinical and biochemical footprints of inherited metabolic diseases. II. Metabolic liver diseases. *Mol Genet Metab*. 2019;127(2):117–121. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.04.002>.
4. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>.
5. Szymańska-Rożek P, Czartoryska B, Kleinotiene G, Lipiński P, Tyłki-Szymańska A, Ługowska A. A 20-Year Longitudinal Study of Plasma Chitotriosidase Activity in Treated Gaucher Disease Type 1 and 3 Patients—A Qualitative and Quantitative Approach. *Biomolecules*. 2023;13(3):436. <https://doi.org/10.3390/biom13030436>.
6. Jezela-Stanek A, Kleinotiene G, Chwiałkowska K, Tyłki-Szymańska A. Do Not Miss the (Genetic) Diagnosis of Gaucher Syndrome: A Narrative Review

- on Diagnostic Clues and Management in Severe Prenatal and Perinatal-Lethal Sporadic Cases. *J Clin Med*. 2021;10(21):4890. <https://doi.org/10.3390/jcm10214890>.
7. Maurya SK, Gupta S, Mishra R. Transcriptional and epigenetic regulation of microglia in maintenance of brain homeostasis and neurodegeneration. *Front Mol Neurosci*. 2023;15:1072046. <https://doi.org/10.3389/fnfmol.2022.1072046>.
  8. Szymańska E, Lipiński P, Rokicki D, Książek J, Tyłki-Szymańska A. Over 20-Year Follow-up of Patients with Hepatic Glycogen Storage Diseases: Single-Center Experience. *Diagnostics*. 2020;10(5):297. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050297>.
  9. Gardin A, Remih K, Gonzales E, Andersson ER, Strnad P. Modern therapeutic approaches to liver-related disorders. *J Hepatol*. 2022;76(6):1392–1409. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.015>.
  10. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>.
  11. Yoldas Celik M, Yazici H, Erdem F, Yuksel Yanbolu A, Canda E, Sezer E et al. Splenomegaly and progressive neurologic involvement: Think about Niemann-Pick type C disease. *Pediatr Int*. 2024;66(1):e15832. <https://doi.org/10.1111/ped.15832>.
  12. Schlotawa L, Adang LA, Radhakrishnan K, Ahrens-Nicklas RC. Multiple Sulfatase Deficiency: A Disease Comprising Mucopolysaccharidosis, Sphingolipidosis, and More Caused by a Defect in Posttranslational Modification. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3448. <https://doi.org/10.3390/ijms21103448>.
  13. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
  14. Pericleous M, Kelly C, Wang T, Livingstone C, Ala A. Wolman's disease and cholesteryl ester storage disorder: the phenotypic spectrum of lysosomal acid lipase deficiency. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(9):670–679. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30052-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30052-3).
  15. Sen Sarma M, Tripathi PR. Natural history and management of liver dysfunction in lysosomal storage disorders. *World J Hepatol*. 2022;14(10):1844–1861. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i10.1844>.
  16. Wang NL, Lin J, Chen L, Lu Y, Xie XB, Abuduxikuer K, Wang JS. Neonatal cholestasis is an early liver manifestation of children with acid sphingomyelinase deficiency. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):227. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02310-0>.
  17. Daykin EC, Ryan E, Sidransky E. Diagnosing neuronopathic Gaucher disease: New considerations and challenges in assigning Gaucher phenotypes. *Mol Genet Metab*. 2021;132(2):49–58. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.01.002>.
  18. Tyłki-Szymańska A, Vellodi A, El-Beshlawy A, Cole JA, Kolodny E. Neuronopathic Gaucher disease: demographic and clinical features of 131 patients enrolled in the International Collaborative Gaucher Group Neurological Outcomes Subregistry. *J Inher Metab Dis*. 2010;33(4):339–346. <https://doi.org/10.1007/s10545-009-9009-66>.
  19. Lipiński P, Szymańska-Rożek P, Socha P, Tyłki-Szymańska A. Controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements using transient elastography by FibroScan in Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2020;129(2):125–131. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2019.10.0133>.
  20. Nascimbeni F, Cassinerio E, Dalla Salda A, Motta I, Bursi S, Donatiello S et al. Prevalence and predictors of liver fibrosis evaluated by vibration controlled transient elastography in type 1 Gaucher disease. *Mol Genet Metab*. 2018;125(1–2):64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.08.004>.
  21. McGovern MM, Avetisyan R, Sanson BJ, Lidove O. Disease manifestations and burden of illness in patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):41. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0572-x>.
  22. Geberhiwot T, Wasserstein M, Wanninayake S, Bolton SC, Dardis A, Lehman A et al. Consensus clinical management guidelines for acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease types A, B and A/B). *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):85. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02686-6>.
  23. Wasserstein M, Dionisi-Vici C, Giugliani R, Hwu WL, Lidove O, Lukacs Z et al. Recommendations for clinical monitoring of patients with acid sphingomyelinase deficiency (ASMD). *Mol Genet Metab*. 2019;126(2):98–105. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2018.11.014>.
  24. Lipiński P, Kuchar L, Zakharova EY, Baydakova GV, Ługowska A, Tyłki-Szymańska A. Chronic visceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B) in 16 Polish patients: long-term follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):55. <https://doi.org/10.1186/s13023-019-1029-1>.
  25. Seker Yilmaz B, Baruteau J, Rahim AA, Gissen P. Clinical and Molecular Features of Early Infantile Niemann Pick Type C Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5059. <https://doi.org/10.3390/ijms21145059>.
  26. López de Frutos L, Cebolla JJ, de Castro-Orós I, Irún P, Giraldo P. Neonatal cholestasis and Niemann-pick type C disease: A literature review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2021;45(6):101757. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101757>.
  27. Berry-Kravis E. Niemann-Pick Disease, Type C: Diagnosis, Management and Disease-Targeted Therapies in Development. *Semin Pediatr Neurol*. 2021;37:100879. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2021.100879>.
  28. Tyłki-Szymańska A, Jurecka A. Lysosomal acid lipase deficiency: wolman disease and cholesteryl ester storage disease. *Pril*. 2014;35(1):99–106. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24798600>.
  29. Santos Silva E, Klaudel-Dreszler M, Bakula A, Oliva T, Sousa T, Fernandes PC et al. Early onset lysosomal acid lipase deficiency presenting as secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: Two infants treated with sebelipase alfa. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2018;42(5):e77–e82. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2018.03.012>.
  30. Jones SA, Rojas-Caro S, Quinn AG, Friedman M, Marulkar S, Ezgu F et al. Survival in infants treated with sebelipase Alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0587-3>.
  31. Lipiński P, Ługowska A, Zakharova EY, Socha P, Tyłki-Szymańska A. Diagnostic Algorithm for Cholesteryl Ester Storage Disease: Clinical Presentation in 19 Polish Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67(4):452–457. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002084>.
  32. Lipiński P, Cielecka-Kuszyk J, Bożkiewicz-Kasperczyk A, Perkowska B, Jurkiewicz E, Tyłki-Szymańska A. Progressive macrophage accumulation in lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;23:100594. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100594>.
  33. Balwani M, Balistreri W, D'Antiga L, Evans J, Ros E, Abel F, Wilson DP. Lysosomal acid lipase deficiency manifestations in children and adults: Baseline data from an international registry. *Liver Int*. 2023;43(7):1537–1547. <https://doi.org/10.1111/liv.15620>.
  34. Foster D, Williams L, Arnold N, Larsen J. Therapeutic developments for neurodegenerative GM1 gangliosidosis. *Front Neurosci*. 2024;18:1392683. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1392683>.
  35. Guo Z. Ganglioside GM1 and the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(11):9558. <https://doi.org/10.3390/ijms24119558>.
  36. Vasques JF, de Jesus Gonçalves RG, da Silva-Junior AJ, Martins RS, Gubert F, Mendez-Otero R. Gangliosides in nervous system development, regeneration, and pathologies. *Neural Regen Res*. 2023;18(1):81–86. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.343890>.
  37. Godbole NP, Haxton E, Rowe OE, Locascio JJ, Schmahmann JD, Eichler FS et al. Clinical and imaging predictors of late-onset GM2 gangliosidosis: A scoping review. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(1):207–224. <https://doi.org/10.1002/acn3.51947>.
  38. Соловьева ВВ, Шаймарданова АА, Чулпанова ДС, Китаева КВ, Ризванов АА. Болезнь Тея-Сакса: диагностика, моделирование и подходы к терапии. *Гены и клетки*. 2020;15(1):17–22. <https://doi.org/10.23868/202003002>.
  39. Solovyeva VV, Shaimardanova AA, Chulpanova DS, Kitaeva KV, Rizvanov AA. Tay-Sachs disease: diagnostic, modeling and treatment approaches. *Genes and Cells*. 2020;15(1):17–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.23868/202003002>.
  40. Howie AH, Tingley K, Inbar-Feigenberg M, Mitchell JJ, Angel K, Gentile J et al. Review of clinical trials and guidelines for children and youth with mucopolysaccharidosis: outcome selection and measurement. *Orphanet J Rare Dis*. 2024;19(1):393. <https://doi.org/10.1186/s13023-024-03564-x>.
  41. Гаджикеримов ГЭ, Аль-зрер К, Гуменок ОИ, Черненко ЮВ. Оценка эффективности скрининга на мукополисахаридозы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):240–241. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2021>.
  42. Gadzhikerimov GE, Al-zrir K, Gumenyuk OI, Chernenkov YuV. Evaluation of the effectiveness of screening for mucopolysaccharidoses in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):240–241. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-congress-2021>.
  43. Costi S, Caporali RF, Marino A. Mucopolysaccharidosis: What Pediatric Rheumatologists and Orthopedics Need to Know. *Diagnostics*. 2022;13(1):75. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13010075>.
  44. Rintz E, Banacki M, Ziemián M, Kobus B, Wegrzyn G. Causes of death in mucopolysaccharidoses. *Mol Genet Metab*. 2024;142(3):108507. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2024.108507>.
  45. Herbst ZM, Hong X, Sadilek M, Fuller M, Gelb MH. Newborn screening for the full set of mucopolysaccharidoses in dried blood spots based on first-tier enzymatic assay followed by second-tier analysis of glycosaminoglycans. *Mol Genet Metab*. 2023;140(3):107698. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2023.107698>.
  46. Dardis A, Michelakakis H, Rozenfeld P, Fumic K, Wagner J, Pavan E et al. Patient centered guidelines for the laboratory diagnosis of Gaucher disease type 1. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):442. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02573-6>.
  47. Platt FM, d'Azzo A, Davidson BL, Neufeld EF, Tiffet CJ. Lysosomal storage diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):27. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0025-4>.
  48. Fernández-Pereira C, San Millán-Tejado B, Gallardo-Gómez M, Pérez-Márquez T, Alves-Villar M, Melcón-Crespo C et al. Therapeutic Approaches in Lysosomal Storage Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(12):1775. <https://doi.org/10.3390/biom11121775>.

47. Kishnani PS, Al-Hertani W, Balwani M, Göker-Alpan Ö, Lau HA, Wasserstein M et al. Screening, patient identification, evaluation, and treatment in patients with Gaucher disease: Results from a Delphi consensus. *Mol Genet Metab*. 2022;135(2):154–162. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2021.12.009>.
48. Diaz GA, Giugliani R, Guffon N, Jones SA, Mengel E, Scarpa M et al. Long-term safety and clinical outcomes of olipudase alfa enzyme replacement therapy in pediatric patients with acid sphingomyelinase deficiency: two-year results. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):437. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02587-0>.
49. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300–305. <https://doi.org/10.1177/0883073809344222>.
50. Cox TM, Charrow J, Lukina E, Mistry PK, Foster MC, Peterschmitt MJ. Long-term effects of eliglustat on skeletal manifestations in clinical trials of patients with Gaucher disease type 1. *Genet Med*. 2023;25(2):100329. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.10.011>.
51. Valayannopoulos V, Malinova V, Honzik T, Balwani M, Breen C, Deegan PB et al. Sebelipase alfa over 52 weeks reduces serum transaminases, liver volume and improves serum lipids in patients with lysosomal acid lipase deficiency. *J Hepatol*. 2014;61(5):1135–1142. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.06.022>.
52. Liu Y, Luo Y, Xia L, Qiu B, Zhou T, Feng M et al. The Effects of Liver Transplantation in Children With Niemann-Pick Disease Type B. *Liver Transpl*. 2019;25(8):1233–1240. <https://doi.org/10.1002/lt.25457>.
53. Sitarska D, Tylki-Szymańska A, Ługowska A. Treatment trials in Niemann-Pick type C disease. *Metab Brain Dis*. 2021;36(8):2215–2221. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00842-0>.
54. Modin L, Ng V, Gissen P, Raiman J, Pfister ED, Das A et al. A Case Series on Genotype and Outcome of Liver Transplantation in Children with Niemann-Pick Disease Type C. *Children*. 2021;8(9):819. <https://doi.org/10.3390/children8090819>.
55. Lam P, Ashbrook A, Zygmunt DA, Yan C, Du H, Martin PT. Therapeutic efficacy of rscAAVrh74.miniCMV.LIPA gene therapy in a mouse model of lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2022;26:413–426. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2022.08.001>.
56. Laurent M, Harb R, Jenny C, Oustelandt J, Jimenez S, Cosette J et al. Rescue of Lysosomal Acid Lipase Deficiency in Mice by rAAV8 Liver Gene Transfer. *Commun Med*. 2025;5(1):110. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00816-8>.
57. Kulkarni A, Chen T, Sidransky E, Han TU. Advancements in Viral Gene Therapy for Gaucher Disease. *Genes*. 2024;15(3):364. <https://doi.org/10.3390/genes15030364>.
58. Miranda CJ, McIntosh J, Kia A, Canavese M, Foley J, Leeb D et al. Liver Directed AAV Gene Therapy to Treat Gaucher Disease. *Blood*. 2019;134:3354. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-124280>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.Н. Мартынович

Написание текста – Н.Н. Мартынович, А.Н. Колчина

Обзор литературы – Н.Н. Мартынович, А.Н. Колчина

Редактирование – Н.Н. Мартынович

### Contribution of authors:

Concept of the article – Natalya N. Martynovich

Text development – Natalya N. Martynovich, Anastasia N. Kolchina

Literature review – Natalya N. Martynovich, Anastasia N. Kolchina

Editing – Natalya N. Martynovich

### Информация об авторах:

**Мартынович Наталья Николаевна**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; заведующая кабинетом Детского центра орфанных заболеваний, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; mn-07@bk.ru

**Колчина Анастасия Николаевна**, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, площадь Минина и Пожарского, д. 10/1; kolchina.a@mail.ru

### Information about the authors:

**Natalya N. Martynovich**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Head of the office of the Orphan Diseases Children's Center, Scientific Research Clinical Institute of Childhood; 62, B. Serpuhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; mn-07@bk.ru

**Anastasia N. Kolchina**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; kolchina.a@mail.ru

# Нутритивная поддержка детей с детским церебральным параличом: опыт применения отечественного энтерального питания

Т.Л. Пилат<sup>1</sup>, Е.П. Тропина<sup>2</sup>, В.А. Змановская<sup>2</sup>, О.Н. Живаева<sup>2</sup>, В.С. Аникина<sup>2</sup>, Ю.Г. Кузнецова<sup>3✉</sup>, Julia\_alina777@mail.ru, Т.В. Ляпунова<sup>4</sup>, Д.А. Семин<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2

<sup>3</sup> Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а

<sup>4</sup> Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

## Резюме

**Введение.** Повышенные потребности в белке и энергии, высокий уровень воспалительной реакции, остеопения, синдром эндогенной интоксикации у пациентов с детским церебральным параличом (ДЦП) определяют необходимость использования в их питании лечебных энтеральных смесей с метаболической направленностью (ЭСМН).

**Цель.** Оценить клиническую эффективность и переносимость применения отечественного лечебного питания (нутритивная поддержка) – ЭСМН Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО и Коктейль для костной ткани (белковый) у детей с ДЦП.

**Материалы и методы.** Сравнительное проспективное исследование было выполнено на базе ГАУЗ ТО ДЛРЦ «Надежда». Наблюдали 39 детей с ДЦП в возрасте от 3 до 18 лет со степенью тяжести двигательных нарушений GMFCS III-V. Все пациенты были распределены в 4 группы в зависимости от возраста и нутритивной поддержки: 1-я основная – (n = 5) возраст 3–8 лет с НП; 1-я контрольная – (n = 5) без НП; 2-я основная – (n = 21) возраст 9–17 лет с НП; 2-я контрольная (n = 8) – без НП. Период исследования составил 30 сут. До и после исследования оценивали общее состояние детей, нутритивный статус, антропометрию, денситометрию, а также параметры крови и маркеры воспаления и интоксикации.

**Результаты.** На фоне нутритивной поддержки наблюдалось: статистически значимое увеличение массы тела, роста, z-score массы тела, преимущественно за счет скелетно-мышечной массы; увеличение уровня белка и альбумина в крови; снижение показателей маркеров интоксикации и воспаления; повышение минеральной плотности костной ткани. Отмечалось улучшение качества жизни детей, в т. ч. улучшение их двигательных возможностей.

**Выводы.** Использование отечественного лечебного питания – Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО и Коктейля для костной ткани (белковый) в диетотерапии детей с ДЦП является эффективным для коррекции их нутритивного статуса, профилактики развития остеопении, снижения воспаления и интоксикации и повышения качества жизни.

**Ключевые слова:** детский церебральный паралич, специализированный пищевой продукт, детоксикационные энтеральные смеси, белково-энергетическая недостаточность, нутритивный статус, остеопения, минеральная плотность костной ткани

**Для цитирования:** Пилат ТЛ, Тропина ЕП, Змановская ВА, Живаева ОН, Аникина ВС, Кузнецова ЮГ, Ляпунова ТВ, Семин ДА. Нутритивная поддержка детей с детским церебральным параличом: опыт применения отечественного энтерального питания. *Медицинский совет.* 2025;19(11):237–247. <https://doi.org/10.21518/ms2025-301>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Nutritional support for children with cerebral palsy: experience in the use of oedematous enteral nutrition in children

Tatiana L. Pilat<sup>1</sup>, Elena P. Tropina<sup>2</sup>, Vera A. Zmanovskaya<sup>2</sup>, Olga N. Zhivaeva<sup>2</sup>, Vera S. Anikina<sup>2</sup>, Yuliya G. Kuznetsova<sup>3✉</sup>, Julia\_alina777@mail.ru, Tatiana V. Lyapunova<sup>4</sup>, Dmitriy A. Semin<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Occupational Medicine named after Academician N.F. Izmerov; 31, Budyonnyy Ave., Moscow, 105275, Russia

<sup>2</sup> Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia

<sup>3</sup> Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

<sup>4</sup> Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Increased protein and energy requirements, high levels of inflammatory response, osteopenia, and endogenous intoxication syndrome in patients with cerebral palsy determine the need to use therapeutic enteral mixtures with a metabolic focus (EMF) in their nutrition.

**Aim.** Evaluate the clinical efficacy and tolerability of the use of domestic therapeutic nutrition (nutritive support (NS) – ESMN Detoxifying Protein Cocktail NUTRIO and Bone Tissue Cocktail (protein) in children with cerebral palsy.

**Materials and methods.** A comparative prospective study was conducted at the State Healthcare Institution of the Tyumen Region, the Children's and Rehabilitation Center Nadezhda. 39 children with cerebral palsy aged 3 to 18 years with a severity of motor impairment of GMFCS III-V were observed. All patients were divided into 4 groups depending on their age and nutritional support: 1<sup>st</sup> main (n = 5) aged 3–8 years with NS; 1<sup>st</sup> control (n = 5) without NS; 2<sup>nd</sup> main (n = 21) aged 9–17 years with NS; 2<sup>nd</sup> control (n = 8) without NS. The study period was 30 days. Before and After the study, the general condition of the children, nutritional status, anthropometry, densitometry, as well as blood parameters and markers of inflammation and intoxication were assessed.

**Results.** Against the background of nutritional support, the following was observed: statistically significant increase in body weight, height, z-score of body weight, mainly due to skeletal muscle mass; an increase in the level of protein and albumin in the blood; a decrease in markers of intoxication and inflammation; an increase in bone mineral density.

**Conclusions.** The Protein Detoxification Cocktail NUTRIO and Bone Tissue Cocktail (protein) in diet therapy for children with cerebral palsy is effective in correcting their nutritional status, preventing the development of osteopenia, reducing inflammation and intoxication and improving the quality of life.

**Keywords:** cerebral palsy, specialized food product, detoxifying enteral mixtures, protein-energy deficiency, nutritional status, osteopenia, bone mineral density

**For citation:** Pilat TL, Tropina EP, Zmanovskaya VA, Zhivaeva ON, Anikina VS, Kuznetsova YuG, Lyapunova TV, Semin DA. Nutritional support for children with cerebral palsy: experience in the use of oedematous enteral nutrition in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):237–247. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-301>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Детский церебральный паралич (ДЦП) – группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1]. ДЦП является основной причиной детской неврологической инвалидности в мире [1]. По данным авторов [2], глобальная распространенность ДЦП составляет 3–4 случая на 1000 живых рожденных в развивающихся и бедных странах, а в развитых – 1,5 на 1000. Распространенность зарегистрированных случаев ДЦП в Российской Федерации составляет 2,2–3,3 случая на 1000 новорожденных [3]. Несмотря на то что борьбой с этой патологией озабочены ученые и врачи всего мира, за последние годы заболеваемость ДЦП не снижается, а имеет тенденцию к росту [4].

Дети с ДЦП составляют группу риска по нарушению пищевого статуса. По данным авторов [1], пациенты, нуждающиеся при кормлении в помощи, составляют 89%, у которых время кормления превышает 3 ч в день – 28% и поперхиваются пищей – 56%. Среди детей с ДЦП часто наблюдаются сопутствующие патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (дисфагия, запоры, рвота и т. п.) и произвольные и непроизвольные движения (нарушение жевания, глотания, разрушение зубов и др.). На фоне неполноценного питания, макро- и микронутриентных дефицитов, гиподинамии, приема необходимых лекарственных препаратов у детей с ДЦП снижается вес и энергия, развивается системная воспалительная реакция, прогрессирует синдром эндогенной интоксикации, остеопения, двигательные нарушения, ухудшающие качество жизни детей с ДЦП [1].

**Высокий уровень воспалительной реакции у детей с ДЦП**

Больные ДЦП представляют собой группу с сочетанным поражением нервной и иммунной систем. Среди маркеров нейродеструктивных и репаративных механизмов, исследуемых в последнее время у больных с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС, особое внимание уделяется цитокинам, которым отводится основная роль в осуществлении бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами организма. Особое внимание уделяется исследованию роли отдельных цитокинов, в частности провоспалительных (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ ) цитокинов, способствующих повреждению нейронов в течение всей жизни [5, 6].

Клинически доказано, что у детей с ДЦП снижено количество лимфоцитов CD4, CD8 и хелперно-супрессорного взаимоотношения [7]. Также доказана связь генетического полиморфизма иммуноактивных молекул – цитокинов (IL-1, IL-6, IL-10), нейротрофинов, toll-like-рецепторов (TLR-4) с развитием ДЦП [8].

Анализ анамнестических данных у детей с ДЦП [9] выявил частые случаи острых респираторных заболеваний или обострений хронической патологии ЛОР-органов и бронхов, что свидетельствовало о недостаточных защитных функциях иммунной системы у этой категории пациентов. У детей с ДЦП наблюдается снижение адаптационных ресурсов, вероятнее всего, за счет органического повреждения регуляторных систем ЦНС – гипоталамуса, гиппокампа, коры головного мозга.

**Остеопения у детей с ДЦП**

Многие научные работы подтверждают высокую распространенность низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ) детей с ДЦП [10–12]. Гормональные

и генетические факторы, прием лекарственных препаратов могут негативно влиять на костный и минеральный обмен, тем самым способствуя развитию рахита, остеопороза и остеопении, что приводит к частым переломам [13, 14].

В качестве возможных методов коррекции предлагается введение в рацион кальция, витамина D для повышения МПКТ [15–17]. Авторами [18] была показана клиническая эффективность специализированной метаболической смеси типа остео Коктейль для костной ткани (белкового) ЛЕОВИТ с кальцием, витамином D и коллагеном для превышения активности остеокластов над активностью остеобластов, что в конечном итоге способствовало повышению минеральной плотности костной ткани в 2,6 раза, а костно-минерального компонента – в 2 раза после 60 сут. приема этой смеси.

### Интоксикация у пациентов с ДЦП

Основными причинами ДЦП являются гипоксия и интоксикация плода [19]. Ведущей причиной отсроченных изменений нейрональной ткани после очагового поражения мозга является длительное нарушение системы пластического обеспечения клеток мозга [20]. Одним из патогенетических звеньев долговременного нарушения пластического обеспечения эндотелия капилляров и нейрональной ткани мозга является избыточное накопление продуктов метаболизма, обладающих собственной биологической активностью. При очаговых поражениях ткани мозга патологическая активация катаболических процессов и увеличение концентрации веществ со свойствами эндотоксинов патогенетически могут быть связаны с ухудшением восстановления нарушенных функций. Накопление в тканях и жидкостях организма различных соединений и метаболитов в избыточных концентрациях или формах, не свойственных нормальному обмену веществ, носит название синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ) и является универсальным патофизиологическим процессом [20, 21].

Гиподинамия детей с ДЦП также способствует росту эндогенной интоксикации. Гиподинамия приводит к нарушению оттока венозной крови и лимфы, что вызывает накопление токсичных веществ в организме. Также при гиподинамии отмечается снижение белоксинтезирующей функции печени, что приводит к накоплению аммиака, который нейротоксичен [22].

Высокая воспалительная реакция и инфекционные заболевания у детей с ДЦП всегда сопровождаются интоксикацией, т. к. провоспалительные цитокины активируют цитотоксические Т-клетки и естественные клетки-киллеры, которые усиливают повреждение клеток и тканей [9].

Одной из важной и наиболее физиологической составляющей патогенетического лечения и реабилитации детей с СЭИ является нутритивная детоксикационная поддержка с применением специализированной метаболической смеси типа детокс Коктейль белковый детоксикационный (производства компании ЛЕОВИТ). Эффективность и безопасность этого лечебного продукта для снижения интоксикации у детей с различными заболеваниями, в т. ч. орфанными, доказана клинически [23–25].

Учитывая вышеизложенное, в качестве нутритивной поддержки у детей с ДЦП необходимо использовать лечебные энтеральные смеси с метаболической направленностью, способствующие не только купированию белково-энергетической недостаточности, но и снижению уровня воспаления и интоксикации в организме, а также увеличению минеральной плотности костной ткани и уровня кальция в крови.

**Цель** – оценка эффективности и безопасности нутритивной поддержки с применением метаболической смеси типа детокс Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО и метаболической смеси типа остео Коктейль для костной ткани (белковый) у детей с ДЦП.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинико-лабораторное исследование проведено на базе Государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда» в период с июля 2024 г. по июнь 2025 г. Проведение научно-исследовательской работы рассмотрено и одобрено на заседании Локального независимого этического комитета при ГАУЗ ТО ДЛРЦ «Надежда» (протокол заседания ЛНЭК №98/1 от 11.07.2024 г.).

В исследование были включены 39 детей разных возрастных групп от 3 до 8 и от 9 до 17 лет 11 мес. с разными формами ДЦП: спастическим тетрапарезом, или спастической диплегией, или гемипаретической формой, или спастико-гиперкинетической формой и двигательными нарушениями со степенью тяжести GMFCS (Gross Motor Function Classification System) III–V.

Все дети с ДЦП получали базисное лечение: медикаментозную терапию, кинезиотерапию, лечебную физкультуру, массаж.

Все пациенты были распределены в 4 группы в зависимости от возраста и нутритивной поддержки: 1-я основная – (n = 5) возраст 3–8 лет с НП; 1-я контрольная – (n = 5) без НП; 2-я основная – (n = 21) возраст 9–17 лет с НП; 2-я контрольная (n = 8) – без НП. Основные и контрольные группы детей были сравнимы по форме заболевания и тяжести двигательных нарушений. Распределение детей в основные и контрольные группы проводилось в порядке включения в исследование и желания получить нутритивную поддержку. В качестве нутритивной поддержки использовались смеси с метаболической направленностью: Коктейль белковый детоксикационный ЛЕОВИТ назначался 2 раза в сутки (утром и в обед): детям 3–7 лет по ½ порции (100 мл), детям 8–17 лет по 1 порции (200 мл), а также Коктейль для костной ткани (белковый) ЛЕОВИТ – 1 раз в сутки (вечером): детям 3–7 лет по ½ порции (10 г сухой смеси ~ 100 мл), детям 8–17 лет по 1 порции (20 г сухой смеси ~ 200 мл). Дети основных групп принимали лечебное питание в течение 30 сут. Контакт с пациентами и их родителями осуществлялся в стационаре в 1-е сут. и при повторном визите через 30 сут.

Критерии включения в исследование: дети мужского и женского пола в возрасте от 3 до 17 лет 11 мес.; диагноз

ДЦП согласно кодированию по МКБ – 10: G80.0, G80.1, G80.2, G80.3, G 80.4, G80.8; двигательные нарушения со степенью тяжести III–IV; наличие подписанного информированного согласия об участии в исследовании.

Критерии исключения: отказ от приема лечебного питания (лактазная недостаточность, индивидуальная непереносимость компонентов, содержащихся в лечебном питании).

Методы исследования: клинические (анамнестические данные (история развития ребенка и болезни, включая физическое развитие, наличие гастроинтестинальных расстройств и их длительность, особенность медикаментозной терапии) и оценка соматического статуса (состояние костно-мышечной системы, кожных покровов и т. д.)) и антропометрические (длина/рост, масса тела); лабораторные (клинический анализ крови, биохимический анализ крови), инструментальные (денситометрия). Все полученные антропометрические данные детей с ДЦП соотносили с перцентильными показателями или с сигмальными отклонениями z-score.

Для оценки качества жизни, эффективности лечения, органолептических свойств продуктов было проведено анкетирование всех больных основных групп до и после 30 сут. применения лечебного питания. Органолептические свойства специализированного лечебного продукта оценивались по 4 параметрам (запах, цвет, вкус, консистенция) и пятибалльной шкале, где 1 – это минимальный балл, а 5 – максимальный.

Оценку динамики показателей общеклинического и биохимического анализа крови проводили на автоматическом анализаторе Sysmex XT-2000i.

В динамике исследованы основные показатели крови: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты, СОЭ, общий белок, альбумин, глюкоза, билирубин, холестерин, ферменты – АЛТ, АСТ, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, кальций сыворотки крови, С-реактивный белок (СРБ). Оценка динамики показателей метаболических нарушений функции печени, включая биосинтетические и секреторные (активность аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, содержание общего билирубина) проводилась на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab PRIME 30i (Thermo Fisher Scientific); также проведена оценка динамики спектра липидов крови по содержанию общего холестерина, а также уровня глюкозы крови натощак.

Оценку плотности костной ткани и расчет риска возникновения переломов проводили на ультразвуковом денситометре Furuno CM-200 Light (Япония). Показатели по критериям ВОЗ: скорость ультразвука 1503 м/с и более соответствует норме (Т = до -1 и выше) и низкому риску переломов; скорость ультразвука от 1 451 до 1 503 м/с соответствует остеопении (Т = от -1 до -2,5) и умеренному риску переломов; скорость ультразвука менее 1 451 м/с соответствует остеопорозу (Т = от -2,5) и высокому риску переломов.

Оценку уровня интоксикации проводили по показателям индекса соотношения лейкоцитов и СОЭ – ИЛСОЭ до и после исследования:

$$\text{ИЛСОЭ} = \frac{\text{лейкоциты} \times \text{СОЭ}}{100} .$$

Снижение этого показателя свидетельствовало о снижении уровня интоксикации, а повышение – о наличии интоксикации, связанной с аутоиммунным процессом.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26. Полученные данные были подвергнуты анализу с применением параметрических или непараметрических методов статистики в зависимости от соответствия вида распределения признака закону нормального распределения по результатам теста Шапиро – Уилка. Данные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представляли в виде среднего значения (М) и 95%-ного доверительного интервала (ДИ) ( $\pm 1,96 \text{ SD}$ ). Количественные переменные, распределение которых было отличным от нормального, были представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Ме [Q1-Q3]). Нулевую гипотезу отклоняли при пороговом уровне статистической значимости (p), равном 0,05. Качественные показатели анализировались с применением критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. В анализе «до – после» использован критерий Фридмана.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Была изучена оценка эффективности и безопасности нутритивной поддержки с применением метаболической смеси типа детокс Коктейль белковый детоксикационный и метаболической смеси типа остео Коктейль для костной ткани (белковый) у детей с ДЦП.

В ходе исследования нежелательных явлений и побочных эффектов (аллергических и диспептических), связанных с приемом энтеральной смеси Коктейль белковый детоксикационный и Коктейль для костной ткани (белковый), зарегистрировано не было. Отказов от приема смесей не было.

Средний возраст детей в 1-й основной группе был 6,2 года (3–8 лет), в 1-й контрольной группе – 4,6 года (3–5 лет), во 2-й основной группе – 13,8 года (9–17 лет), 2-й контрольной – 12,4 года (9–17 лет).

Соотношение мальчиков и девочек в группах было следующим: в 1-й основной группе – 3 (60%) / 2 (40%), в 1-й контрольной группе – 3 (60%) / 2 (40%), во 2-й основной – 10 (48%) / 11 (52%), 2-й контрольной – 4 (50%) / 4 (50%).

### Оценка клинической эффективности применения метаболических смесей у детей с ДЦП от 3 до 8 лет

Оценка физического развития показала, что за 30 сут. наблюдения средняя прибавка массы тела в 1-й основной группе составила 800 г (300–1000 г) против 12 г (-1100–400 г) в 1-й контрольной группе; прибавка роста в 1-й основной группе составила 1 см (1–1 см), в 1-й контрольной группе – 0,1 см (0–0,5 см); прибавка ИМТ в основной группе пациентов – 0,53 кг/см<sup>2</sup> (0,24–0,90 кг/см<sup>2</sup>), в 1-й контрольной группе – -0,32 см (-1,31–1 кг/см<sup>2</sup>). Исходя из полученных данных отмечалось статистически значимое увеличение массы тела детей 1-й основной группы через 30 сут. приема специализированных метаболических смесей (p < 0,001).

В момент включения в исследование в 1-й основной группе 40% детей имели дефицит массы тела средней

тяжести, 40% – легкой и у 20% регистрировалась нормальная масса тела. После 30 сут. нутритивной поддержки специализированными метаболическими смесями детей 1-й основной группы было отмечено, что дефицит массы тела средней тяжести не был выявлен ни у одного ребенка, 60% имели дефицит массы тела легкой степени, а у 40% масса тела была в норме, тогда как в контрольной группе изменений не выявлено.

Изменения показателей z-score основных антропометрических данных представлены в *табл. 1*.

Нутритивная поддержка с применением метаболических смесей Коктейль белковый детоксикационный и Коктейль для костной ткани (белковый) у детей 1-й основной группы обеспечила достоверное повышение уровня белка в крови на 8,2 г/л (13%) против снижения на 0,7 г/л (1%) в 1-й контрольной группе и альбумина – на 5,7 г/л (14%) против снижения на 3 г/л (6,5%) в 1-й контрольной группе (*табл. 2*). Это объясняется тем, что лечебные энтеральные коктейли содержат не только высококачественные биологически полноценные белки, но и компоненты, улучшающие их усвоение в организме: углеводы, оказывающие белковосберегающее действие, природные органические кислоты, пищевые волокна, пребиотики, витамины и минералы.

Сниженный уровень креатинина в крови у детей с ДЦП свидетельствовал о снижении мышечной массы и атрофии мышц. Применение в течение 30 сут. лечебных энтеральных коктейлей у детей 1-й основной группы обеспечило повышение уровня креатинина в крови на 26,6% (против повышения 3% в 1-й контрольной группе) (*табл. 2*). Таким образом, совокупный анализ массо-ростовых показателей, показателей крови и степени статистической значимости изменений показателей у детей 1-й основной группы может свидетельствовать об увеличении массы

● **Таблица 1.** Динамика показателей z-score 1-й основной и 1-й контрольной группы

● **Table 1.** Changes in z-scores of treatment group 1 and control group 1

Параметры	1-е сут. Me (Q1-Q3)	30-е сут. Me (Q1-Q3)	p*
<b>z-score масса тела к возрасту</b>			
1-я основная группа, n = 5	-1,24 (-1,75) – (-0,25)	-0,87 (-1,41) – (0)	p <sub>1-2</sub> = 0,020
1-я контрольная группа, n = 5	-1,49 (-1,88) – (-0,67)	-1,57 (-1,88) – (-0,67)	p <sub>1-2</sub> = 0,168
<b>z-score рост к возрасту</b>			
1-я основная группа, n = 5	0,22 (-0,47) – (0,67)	0,42 (-0,25) – (0,84)	p <sub>1-2</sub> = 0,051
1-я контрольная группа, n = 5	-0,87 (-1,48) – (0)	-0,87 (-1,48) – (0)	p <sub>1-2</sub> = 0,104
<b>z-score индекс массы тела к возрасту</b>			
1-я основная группа, n = 5	-1,7 (-2,41) – (-0,25)	-1,27 (-1,88) – (0,13)	p <sub>1-2</sub> = 0,037
1-я контрольная группа, n = 5	-1,88 (-2,41) – (-1,28)	-1,93 (-2,41) – (-1,75)	p <sub>1-2</sub> = 0,152

n – количество пациентов, Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах. \* Статистический метод анализа различий показателей – критерий Фридмана.

тела преимущественно за счет скелетно-мышечной массы, а не жировой. У детей 1-й контрольной группы аналогичные изменения были недостоверны. Установлено, что применение лечебных коктейлей в течение 30 сут. сопровождается достоверным (p = 0,001) снижением концентрации в крови детей 1-й основной группы основного

● **Таблица 2.** Анализ крови детей с ДЦП от 3 до 9 лет в динамике на фоне нутритивной поддержки и без нее

● **Table 2.** Changes in blood test parameters of children with cerebral palsy aged 3 to 9 years with and without nutritional support over time

Параметры	1-е сут. Me (Q1-Q3)	30-е сут. Me (Q1-Q3)	p*	Референсные значения
<b>Общий белок, г/л</b>				
1-я основная группа, n = 5	62,9 (56,6–68,0)	71,1 (64,0–76,4)	p <sub>1-2</sub> < 0,001	60–80
1-я контрольная группа, n = 5	69,3 (55,5–80,4)	68,6 (53,8–82,1)	p <sub>1-2</sub> < 0,001	
<b>Альбумин, г/л</b>				
1-я основная группа, n = 5	40,1 (34,0–45,4)	45,8 (44,3–48,3)	p <sub>1-2</sub> = 0,001	38–54
1-я контрольная группа, n = 5	46,1 (40,3–49,6)	43,1 (39,3–51,1)	p <sub>1-2</sub> = 0,079	
<b>АЛТ, Ед/л</b>				
1-я основная группа, n = 5	24,1 (10,9–42,4)	10,3 (7,4–15,1)	p <sub>1-2</sub> = 0,001	до 22
1-я контрольная группа, n = 5	22,9 (4,0–44,3)	29,5 (14,3–52,8)	p <sub>1-2</sub> = 0,079	
<b>АСТ, г/л</b>				
1-я основная группа, n = 5	26,7 (18,8–32,4)	16,8 (5,3–25,4)	p <sub>1-2</sub> < 0,001	до 31
1-я контрольная группа, n = 5	35,6 (26,6–61,6)	37,6 (20,4–66,6)	p <sub>1-2</sub> < 0,001	
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>				
1-я основная группа, n = 5	28,6 (17,2–54,6)	36,2 (32,6–40,0)	p <sub>1-2</sub> < 0,001	27–62
1-я контрольная группа, n = 5	33,5 (20,8–52,6)	34,6 (4,9–66,4)	p <sub>1-2</sub> < 0,086	
<b>СОЭ мм/ч</b>				
1-я основная группа, n = 5	8,8 (5,0–18,0)	6,0 (4,0–14,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,001	4,0–12,0
1-я контрольная группа, n = 5	8,4 (4,0–14,0)	14,2 (3,0–36,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,079	
<b>СРБ</b>				
1-я основная группа, n = 5	8,48 (5,4–14,4)	2,30 (0,7–6,0)	p <sub>1-2</sub> = 0,001	0–5
1-я контрольная группа, n = 5	3,72 (2,0–5,9)	9,18 (2,0–31,1)	p <sub>1-2</sub> = 0,079	

n – количество пациентов, Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах. \* Статистический метод анализа различий показателей – критерий Фридмана.

АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок.

маркера воспаления – СРБ на 72,8% (против повышения на 146% в 1-й контрольной группе) и уровня СОЭ – на 31,8% (против повышения на 69% в контрольной группе), что свидетельствует о противовоспалительном действии лечебных продуктов – Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО и Коктейля для костной ткани (белковый) (табл. 2).

На фоне 30-дневного приема детьми с ДЦП 1-й основной группы Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО уровень печеночных ферментов АЛТ и АСТ, характеризующих антитоксическую функцию печени, снизился, соответственно, на 57,2% (против повышения на 28,8% в 1-й контрольной группе) и 37,1% (против повышения в 1-й контрольной группе на 5,6%) (табл. 2). О детоксикационном действии лечебного коктейля также свидетельствует снижение индекса интоксикации ИЛСОЭ у детей 1-й основной группы на 32,9% (против повышения на 51,5% в 1-й контрольной группе).

В связи с тем, что остеопения у детей с ДЦП является серьезной проблемой, особенно у группы детей, получающих антиконвульсанты, была проведена оценка костной ткани больных обеих групп. Применение у детей с ДЦП 1-й основной группы в течение 30 сут. Коктейля для костной ткани обеспечило повышение уровня минеральной плотности костной ткани у детей 1-й основной группы: скорость ультразвука на начало исследования соответствовала остеопении, а к 30-м сут. повысилась на 73,6 м/с (против снижения в 1-й контрольной группе на 7,4 м/с) и соответствовала норме (рис. 1).

Кальций – один из самых важных минералов для больных детей с ДЦП. Он необходим для сокращения скелетных мышц и сердца, для передачи нервного импульса, а также для нормальной свертываемости крови, для построения каркаса костей и зубов. Применение у детей с ДЦП 1-й основной группы в течение 30 сут. Коктейля для костной ткани обеспечило повышение уровня кальция в крови на 7,7% (против снижения на 10,3% в 1-й контрольной группе).

Применение отечественного лечебного питания в течение 30 сут. обеспечило улучшение моторных функций детей с ДЦП 1-й основной группы: у одного пациента (20%) появилась самостоятельная ходьба, два пациента (40%) могли стоять без поддержки, два пациента (40%) смогли ходить с поддержкой, у всех пациентов этой группы произошло заметное улучшение координации движений, в т. ч. улучшение мелких двигательных навыков. У детей 1-й контрольной группы подобных улучшений моторных функций отмечено не было.

После применения специализированных лечебных продуктов – Коктейля белкового детоксикационного и Коктейля для костной ткани (белковый) в течение 30 сут. в составе комплексной терапии у детей с ДЦП было отмечено (по данным анкетирования, статистически значимые изменения): улучшение аппетита (жалобы на уменьшение аппетита снизились в 3,2 раза); купирование дискомфортных ощущений в животе (снижение жалоб на дискомфорт в животе – в 2,8 раза), метеоризма и расстройств стула (снижение жалоб на метеоризм – в 2,3 раза, расстройства стула – в 2,7 раза), спастических болей (жалобы на спастические боли снизились в 2,8 раза), тошноты и рвоты (жалобы на тошноту

● **Рисунок 1.** Динамика показателей денситометрии у детей с ДЦП от 3 до 8 лет на фоне нутритивной поддержки и без нее, м/с

● **Figure 1.** Changes in densitometry measurements of children with cerebral palsy aged 3 to 8 years with and without nutritional support, m/s



и рвоту снизились в 2 раза); снижение общей слабости и повышенной утомляемости (жалобы на общую слабость снизились в 1,8 раза, а на быструю утомляемость – в 2 раза); улучшение сна (жалобы на нарушение сна снизились в 2 раза). Отмечено появление энергии у детей с ДЦП 1-й основной группы после курса нутритивной поддержки: в среднем 4,4 (4–5) балла против 2,2 (2–3) балла у детей 1-й контрольной группы. Лечащий врач высоко оценил эффективность лечения детей с ДЦП 1-й основной группы с применением лечебных коктейлей. Детям нравился вкус лечебного питания. Отказов от применения лечебных коктейлей не было.

Таким образом, применение отечественного лечебного питания в 1-й основной группе пациентов обеспечило значительное статистически достоверное повышение массы тела, в т. ч. скелетно-мышечной, минеральной плотности костной ткани, уровня кальция в крови, снижение маркеров интоксикации и воспаления и улучшение качества жизни детей 1-й основной группы против результатов, полученных в 1-й контрольной группе.

### ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ У ДЕТЕЙ С ДЦП ОТ 9 ДО 18 ЛЕТ

Оценка физического развития показала, что за 30 сут. наблюдения средняя прибавка массы тела во 2-й основной группе составила 1000 г (300–1700 г) против -380 г (-1550–180 г) во 2-й контрольной группе; прибавка роста во 2-й основной группе составила 0,5 см (0–2 см), во 2-й контрольной группе изменение роста не выявлено; прибавка ИМТ во 2-й основной группе пациентов составила 0,58 кг/см<sup>2</sup> (0,15–1,34 кг/см<sup>2</sup>) против -0,46 (-2,26–0 кг/см<sup>2</sup>) во 2-й контрольной группе. Исходя из полученных данных отмечалось статистически значимое увеличение массы тела детей 2-й основной группы через 30 сут. приема специализированных метаболических смесей ( $p < 0,001$ ).

На момент включения в исследование во 2-й основной группе 76% детей имели дефицит массы тела средней тяжести против 63% во 2-й контрольной группе, 24% – дефицит

массы легкой степени против 25% во 2-й контрольной группе, отсутствие детей во 2-й основной группе с нормальной массой тела против 12% детей во 2-й контрольной группе. После 30 сут. нутритивной поддержки специализированными метаболическими смесями детей 2-й основной группы дефицит массы тела средней тяжести был выявлен у 28% детей против 76% во 2-й контрольной группе, дефицит массы тела легкой степени – у 62% против 12,5% во 2-й контрольной группе, а также во 2-й основной группе было выявлено 10% детей с нормальной массой тела – таких детей не было на начало исследования, 12% во 2-й контрольной группе, на начало исследования таких детей в этой группе также было 12%.

Изменения показателей z-score основных антропометрических данных детей в возрасте от 9 до 18 лет представлены в *табл. 3*.

Применение метаболических смесей Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО и Коктейль для костной ткани (белковый) у детей 2-й основной группы в течение 30 сут. обеспечило достоверное повышение уровня белка в крови на 8 г/л (12%) против снижения на 0,8 г/л (1,5%) во 2-й контрольной группе и альбумина – на 5,9 г/л (14,7%) против отсутствия изменений во 2-й контрольной группе (*табл. 4*). Коктейль белковый детоксикационный и Коктейль для костной ткани (белковый) легко усваиваются за счет качественного белка, содержащего полный сбалансированный набор аминокислот и природные минорные компоненты, улучшающие метаболизм, в т. ч. белковый обмен в организме и усвоение белка.

Низкий уровень креатинина у большинства детей с ДЦП 2-й основной группы свидетельствовал о снижении мышечной массы и атрофии мышц у этих пациентов.

● **Таблица 3.** Динамика показателей z-score детей 2-й основной и 2-й контрольной группы

● **Таблица 3.** Changes in z-scores of children in treatment group 2 and control group 2

Параметры	1-е сут. Me (Q1-Q3)	30-е сут. Me (Q1-Q3)	p*
<b>z-score масса тела к возрасту</b>			
2-я основная группа, n = 21	-1,64 (-2,05) – (-0,61)	-1,33 (-1,75) – (-0,33)	$P_{1-2} = 0,020$
2-я контрольная группа, n = 8	-1,25 (-2,05) – (0,84)	-1,34 (-2,05) – (0,77)	$P_{1-2} = 0,134$
<b>z-score рост к возрасту</b>			
2-я основная группа, n = 21	-0,20 (-1,75) – (1,28)	0,00 (-1,65) – (1,65)	$P_{1-2} = 0,032$
2-я контрольная группа, n = 8	-0,12 (-1,65) – (1,28)	-0,12 (-1,65) – (1,28)	$P_{1-2} = 0,116$
<b>z-score индекс массы тела к возрасту</b>			
2-я основная группа, n = 21	-2,17 (-2,41) – (-1,18)	-1,74 (-2,05) – (-0,88)	$P_{1-2} = 0,072$
2-я контрольная группа, n = 8	-1,80 (-2,41) – (0,41)	-1,92 (-2,41) – (0,20)	$P_{1-2} = 0,188$

n – количество пациентов, Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах. \* Статистический метод анализа различий показателей – критерий Фридмана.

Применение в течение 30 сут. лечебных энтеральных коктейлей у детей 2-й основной группы обеспечило повышение уровня креатинина в крови на 20,6% (против повышения на 8,8% во 2-й контрольной группе) (*табл. 4*). Таким образом, совокупный анализ массо-ростовых показателей, показателей крови и степени статистической

● **Таблица 4.** Анализ крови детей с ДЦП от 9 до 18 лет в динамике на фоне нутритивной поддержки и без нее

● **Таблица 4.** Changes in blood test parameters of children with cerebral palsy aged 9 to 18 years with and without nutritional support over time

Параметры	1-е сут. Me (Q1-Q3)	30-е сут. Me (Q1-Q3)	p*	Референсные значения
<b>Общий белок, г/л</b>				
2-я основная группа, n = 21	66,5 (53,3–72,6)	74,5 (66,2–79,0)	$P_{1-2} < 0,001$	60–80
2-я контрольная группа, n = 8	65,9 (62,3–71,8)	65,1 (60,0–73,1)	$P_{1-2} < 0,001$	
<b>Альбумин, г/л</b>				
2-я основная группа, n = 21	40,1 (34,0–43,7)	46,0 (39,8–51,3)	$P_{1-2} = 0,001$	38–54
2-я контрольная группа, n = 8	40,9 (35,2–48,2)	40,8 (38,6–43,3)	$P_{1-2} = 0,079$	
<b>АЛТ, Ед/л</b>				
2-я основная группа, n = 21	30,1 (9,8–175,2)	15,6 (6,3–29,7)	$P_{1-2} = 0,001$	до 22
2-я контрольная группа, n = 8	34,1 (9,1–66,7)	32,8 (22–37,5)	$P_{1-2} = 0,079$	
<b>АСТ, г/л</b>				
2-я основная группа, n = 21	34,3 (16,9–132,9)	25,9 (14,2–57,8)	$P_{1-2} < 0,001$	до 31
2-я контрольная группа, n = 8	35,6 (24,8–58,0)	34,3 (22,3–41,7)	$P_{1-2} < 0,001$	
<b>Креатинин, мкмоль/л</b>				
2-я основная группа, n = 21	39,8 (10–111)	46,3 (25,1–106,1)	$P_{1-2} < 0,001$	27–62
2-я контрольная группа, n = 8	37,3 (6,4–64,6)	40,6 (26,6–63,0)	$P_{1-2} < 0,001$	
<b>СОЭ мм/ч</b>				
2-я основная группа, n = 21	11,8 (4,0–27,0)	7,9 (4,0–16,0)	$P_{1-2} = 0,001$	4,0–15,0
2-я контрольная группа, n = 8	14,1 (3,0–50,0)	17,6 (7,0–45,0)	$P_{1-2} = 0,079$	
<b>СРБ</b>				
2-я основная группа, n = 21	10,4 (3,6–47,5)	2,6 (0,0–6,8)	$P_{1-2} = 0,001$	0–5
2-я контрольная группа, n = 8	6,3 (2,0–27,9)	6,7 (2,0–34,3)	$P_{1-2} = 0,083$	

n – количество пациентов, Me – медиана, Q1-Q3 – интерквартильный размах. \* Статистический метод анализа различий показателей – критерий Фридмана.

значимости изменений показателей у детей 2-й основной группы может свидетельствовать об увеличении массы тела преимущественно за счет скелетно-мышечной массы, а не жировой. У детей 2-й контрольной группы аналогичные изменения были недостоверны.

Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО и Коктейль для костной ткани (белковый) обладают свойствами иммунного питания, т. к. оказывают влияние на выраженность воспалительного процесса и состояние иммунитета у детей с ДЦП. Установлено, что применение лечебных коктейлей в течение 30 сут. сопровождается достоверным ( $p = 0,001$ ) снижением концентрации в крови детей 2-й основной группы основного маркера воспаления – СРБ на 75% (против повышения на 6,3% во 2-й контрольной группе) и уровня СОЭ – на 33,1% (против повышения на 24% во 2-й контрольной группе), что свидетельствует об их противовоспалительном и иммунном действии (табл. 4).

На начало исследования уровень печеночных ферментов АЛТ и АСТ, характеризующих антитоксическую функцию печени, у детей с ДЦП обеих групп был повышен. После 30-дневного приема детьми с ДЦП 2-й основной группы Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО уровень АЛТ и АСТ снизился, соответственно, на 48,2% (против снижения на 3,8% во 2-й контрольной группе) и 24,6% (против снижения на 3,7% во 2-й контрольной группе) (табл. 4). О детоксикационном действии лечебного коктейля также свидетельствует снижение индекса интоксикации ИЛСОЭ у детей 2-й основной группы на 47,4% (против повышения на 55,6% во 2-й контрольной группе).

Специализированные пищевые продукты диетического лечебного и диетического профилактического питания – Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО и Коктейль для костной ткани (белковый) обогащены комплексом витаминов, минералов и биологически активных веществ, в т. ч. метаболическим корректором – янтарной кислотой, которая ускоряет переход анаэробных процессов в аэробные, улучшает энергетическое обеспечение клеток, увеличивает синтез макроэргических соединений, повышает устойчивость мембран клеток к перекисному окислению липидов, восстанавливает активность ферментов детоксикационной и антиоксидантной защиты. Поэтому Коктейль белковый детоксикационный НУТРИО улучшает метаболические процессы в организме, что способствует улучшению антропометрических показателей (масса и рост ребенка с ДЦП), показателей крови, маркеров интоксикации и воспаления, оздоровлению организма в целом.

Проведенная оценка костной ткани больных обеих групп показала, что применение у детей с ДЦП 2-й основной группы в течение 30 сут. Коктейля для костной ткани обеспечило повышение уровня минеральной плотности костной ткани у детей 2-й основной группы: скорость ультразвука на начало исследования соответствовала остеопении, а к концу исследования повысилась на 49 м/с (против снижения во 2-й контрольной группе на 8,2 м/с) и соответствовала норме (рис. 2).

Применение у детей с ДЦП 2-й основной группы в течение 30 сут. Коктейля для костной ткани обеспечило повышение уровня кальция, одного из самых важных

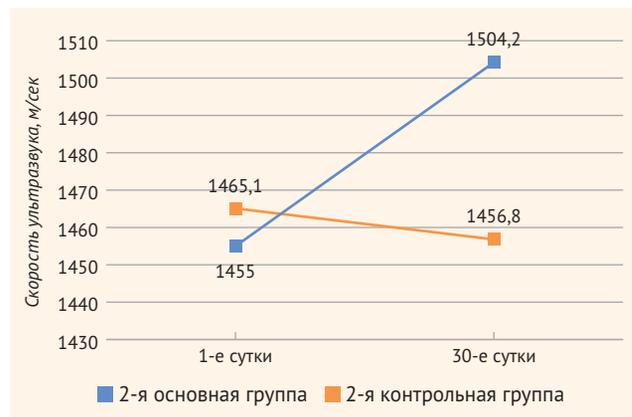
минералов для больных детей с ДЦП, в крови на 5,9% (против повышения на 0,9% во 2-й контрольной группе)

Применение лечебных коктейлей в течение 30 сут. обеспечило улучшение моторных функций детей с ДЦП 2-й основной группы: у двух пациентов (10%) появилась самостоятельная ходьба, у четырех пациентов (20%) появилась возможность стоять без поддержки, у пяти пациентов (24%) – ходить с поддержкой, у четырех пациентов (20%) – устойчиво ползать на руках и коленях. У всех детей этой группы произошло заметное улучшение координации движений, в т. ч. улучшение мелких двигательных навыков, и особенно значительно у 11 пациентов (52%) улучшилось формирование письменных навыков. У детей 2-й контрольной группы подобных улучшений моторных функций отмечено не было.

После применения специализированных лечебных продуктов – Коктейля белкового детоксикационного и Коктейля для костной ткани (белковый) в течение 30 сут. в составе комплексной терапии у детей с ДЦП 2-й основной группы было отмечено (по данным анкетирования, статистически значимые изменения): улучшение аппетита (жалобы на уменьшение аппетита снизились в 3,2 раза); купирование дискомфортных ощущений в животе (снижение жалоб на дискомфорт в животе в 3 раза), метеоризма и расстройств стула (снижение жалоб на метеоризм – в 2,4 раза, расстройства стула – в 3 раза), спастических болей (жалобы на спастические боли снизились в 2,6 раза), тошноты и рвоты (жалобы на тошноту и рвоту снизились в 2,1 раза); снижение общей слабости и повышенной утомляемости (жалобы на общую слабость снизились в 1,8 раза, а на быструю утомляемость – в 1,4 раза); улучшение сна (жалобы на нарушение сна снизились в 2,1 раза). Отмечено появление энергии у детей с ДЦП 2-й основной группы после курса нутритивной поддержки: в среднем 4,4 (4–5) балла против 2,4 (2–3) балла у детей 2-й контрольной группы. Лечащий врач высоко оценил эффективность лечения детей с ДЦП 2-й основной группы с применением лечебных коктейлей. В анкетах всех пациентов основной группы отмечены приятный вкус, аромат и цвет – 4–5 баллов по пятибалльной шкале. Отказов от применения лечебных коктейлей не было.

● **Рисунок 2.** Динамика показателей денситометрии у детей с ДЦП от 9 до 18 лет в динамике на фоне нутритивной поддержки и без нее, м/с

● **Рисунок 2.** Changes in densitometry measurements of children with cerebral palsy aged 9 to 18 years with and without nutritional support, м/с



Таким образом, применение отечественного лечебно-питания у детей 2-й основной группы обеспечило значительное статистически достоверное повышение массы тела, в т. ч. скелетно-мышечной, минеральной плотности костной ткани, уровня кальция в крови, снижение маркеров интоксикации и воспаления и улучшение качества жизни детей 2-й основной группы против результатов, полученных во 2-й контрольной группе.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость в адекватной нутритивной поддержке детей с ДЦП. Наш опыт лечения детей с ДЦП показал, что адекватная нутритивная поддержка таких больных не только должна быть направлена на повышение уровня белка и альбумина в крови, антропометрических показателей (масса и рост ребенка), но и купировать воспаление, остеопению и интоксикацию организма, которые всегда сопровождают это заболевание.

Ранее мы клинически исследовали эффективность и безопасность Коктейля белкового детоксикационного у детей со злокачественными новообразованиями (ЗНО), спинально-мышечной атрофией (СМА) и муковисцидозом (МВ), заключающиеся в положительной динамике нутритивного статуса, повышении уровня общего белка и альбумина в крови, снижении маркеров интоксикации и воспаления, улучшении качества жизни, повышении выносливости, физической активности, улучшении психоэмоционального фона и отсутствии побочных и аллергических реакций и непереносимости [23]. Н. Одинаева получила аналогичные клинические эффекты при применении Коктейля белкового детоксикационного и Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО при применении у детей с МВ [25]. Так как больные с ДЦП особенно уязвимы по развитию остеопении, то нами было принято решение о совместном приеме детьми с ДЦП Коктейля белкового детоксикационного НУТРИО и метаболической смеси Коктейль для костной ткани (белковый), которая ранее показала свою безопасность и эффективность для ускорения метаболизма в костной ткани при повреждении, повышения минеральной плотности костной ткани и улучшения механических свойств костной ткани [19].

Проведенное нами настоящее исследование показало, что отечественные энтеральные смеси с метаболической

направленностью типа детокс Коктейль белковый детоксикационный ЛЕОВИТ и типа остео Коктейль для костной ткани (белковый) ЛЕОВИТ продемонстрировали высокую эффективность и безопасность их применения у детей с ДЦП.

Отечественное энтеральное питание содержит витамины, минералы и биологически активные вещества, в т. ч. метаболический корректор – янтарную кислоту, которая является антигипоксантом, улучшает энергетическое обеспечение клеток, повышает устойчивость мембран клеток к перекисному окислению липидов и важные минорные вещества, которые способствуют общеукрепляющему действию, снижают воспаление, восстанавливают активность ферментов детоксикационной и антиоксидантной защиты. Поэтому прием отечественного энтерального питания улучшает метаболические процессы в организме, что способствует улучшению антропометрических показателей (масса и рост ребенка), показателей крови, маркеров интоксикации и воспаления, улучшению работы печени, повышению минеральной плотности костной ткани и оздоровлению организма в целом. Всем детям с ДЦП нравилось принимать эти энтеральные смеси. Отказов от отечественного лечебного питания, нежелательных, аллергических и побочных реакций при применении не было.

## ВЫВОДЫ

Использование отечественных специализированных пищевых продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания – Коктейля белкового детоксикационного и Коктейля для костной ткани (белковый) для нутритивной поддержки детей от 3 до 18 лет показало выраженную клиническую эффективность и может быть рекомендовано для широкого использования в клинической практике и включения в методические рекомендации по оценке пищевого статуса, способам его коррекции и принципам нутритивной поддержки у детей с ДЦП. Родители пациентов отметили улучшение качества жизни детей с ДЦП после 30 сут. приема отечественного лечебного питания, их большую социальную адаптивность и выразили желание продолжить применение этих специализированных лечебных продуктов.



Поступила / Received 18.06.2025

Поступила после рецензирования / Revised 08.07.2025

Принята в печать / Accepted 14.07.2025

## Список литературы / References

1. Строкова ТВ. Оценка пищевого статуса, способы его коррекции и принципы нутритивной поддержки у детей с детским церебральным параличом. М.: Группа Развитие; 2023. 120 с. Режим доступа: <https://expose.grnptsib.ru/expose/novye-postupleniya-po-medicine-29-noyabrya-2023-g-34777438/book/D2023-1613516414547>.
2. McIntyre S, Goldsmith S, Webb A, Ehlinger V, Hollung SJ, McConnell K et al. Global prevalence of cerebral palsy: A systematic analysis. *Dev Med Child Neurol*. 2022;64(12):1494–1506. <https://doi.org/10.1111/dmcn.15346>
3. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Кузенкова ЛМ, Куренков АЛ, Клочкова ОА, Мамедьяров АМ и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с детским церебральным параличом. М.; 2016. 36 с. Режим доступа: <https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/index.php>.
4. Батышева ТТ, Быкова ОВ, Тюрина ЕМ, Виноградов АВ. Детский церебральный паралич – актуальное обозрение. *Доктор.Ру*. 2012;(5):40–44. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pjbpup>.
5. Батышева ТТ, Быкова ОВ, Тюрина ЕМ, Виноградов АВ. Cerebral palsy in children – a current review. *Doctor.Ru*. 2012;(5):40–44. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pjbpup>.
6. Гайсина ЛЗ, Гайнетдинова ДД, Хакимова РФ. Нейроиммунологические аспекты патогенеза детского церебрального паралича. *Медицинская иммунология*. 2011;13(2-3):115–120. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-115-120>. Gaysina LZ, Gainetdinova DD, Khakimova RF. Neuroimmunological aspects of pathogenesis of cerebral palsy. *Medical Immunology*. 2011;13(2-3):115–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2011-2-3-115-120>.
7. Артыкова МА. Уровень медиаторов иммунного ответа у детей с эпилепсией на фоне церебрального паралича. *Проблемы биологии и медицины*. 2016;(4):29–31. Режим доступа: [https://inlibrary.uz/index.php/problems\\_biology/article/view/3701](https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/3701). Artykova MA. Level immune response mediators in children with epilepsy thebackground cerebral palsy. *Problems of Biology and Medicine*. 2016;(4):29–31. (In Russ.) Available at: [https://inlibrary.uz/index.php/problems\\_biology/article/view/3701](https://inlibrary.uz/index.php/problems_biology/article/view/3701).

7. Пичкур ЛД, Руденко ВА. Динамика показателей клеточного иммунитета и нейроаутоиммунных реакций у больных со спастическими формами ДЦП на этапах восстановительного лечения с использованием эмбриональной нервной ткани. *Український нейрохірургічний журнал*. 2000;(4):121–125. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-kletochnogo-immuniteta-i-neyroautoimmunnyh-reaktsiy-u-bolnyh-so-spasticheskimi-formami-dtsp-na-etapah>. Pichkur LD, Rudenko LD. Dynamics of indices of cellular immunity and neuroautoimmune reactions in patients with spastic forms of cerebral palsy at the stages of rehabilitation treatment using embryonic nervous tissue. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2000;(4):121–125. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-pokazateley-kletochnogo-immuniteta-i-neyroautoimmunnyh-reaktsiy-u-bolnyh-so-spasticheskimi-formami-dtsp-na-etapah>.
8. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Sullivan TR, Munroe DJ et al. Candidate genes and cerebral palsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2008;122(5):1079–1085. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-3758>.
9. Афандиева Л.З., Гайнетдинова Д.Д. Большие моторные функции и иммунные показатели у детей со спастическим церебральным параличом: есть ли связь. *Практическая медицина*. 2023;(4). Режим доступа: <https://pmarchive.ru/bolshie-motornye-funkcii-i-immunnye-pokazateli-u-detej-so-spasticheskim-cerebralnym-paralichom-est-li-svyaz>. Afandieva LZ, Gainetdinova DD. Gross motor functions and immune parameters in children with spastic cerebral palsy: is there a link. *Practical Medicine*. 2023;(4). (In Russ.) Available at: <https://pmarchive.ru/bolshie-motornye-funkcii-i-immunnye-pokazateli-u-detej-so-spasticheskim-cerebralnym-paralichom-est-li-svyaz>.
10. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, Fung EB, Conaway M et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics*. 2002;110(1 Pt 1):e5. <https://doi.org/10.1542/peds.110.1.e5>.
11. Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J Pediatr*. 2005;146(6):769–775. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.02.024>.
12. Галашевская АА, Почкайло АС. Современные подходы к лечению и профилактике остеопороза у детей с детским церебральным параличом. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2021;9(1):94–106. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.008>. Galashevskaya AA, Pochkaylo AS. Modern approaches to prevention and treatment of osteoporosis in children with cerebral palsy. *Paediatrics Eastern Europe*. 2021;9(1):94–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.34883/PI.2021.9.1.008>.
13. Ko A, Kong J, Samadov F, Mukhamedov A, Kim Y, Lee Y et al. Bone health in pediatric patients with neurological disorders. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;25(1):15–23. <https://doi.org/10.6065/apem.2020.25.1.15>.
14. Nurković JS, Petković P, Tiosavljević D, Vojinović R. Measurement of bone mineral density in children with cerebral palsy from an ethical issue to a diagnostic necessity. *Biomed Res Int*. 2020;2020:7282946. <https://doi.org/10.1155/2020/7282946>.
15. Barbier V, Goeb Y, Gouron R, Fritot S, Mentaverri R, Klein C. Bone health in children with severe cerebral palsy. *Front Pediatr*. 2023;11:1264111. <https://doi.org/10.3389/fped.2023>.
16. Маслова НА, Звонкова НГ, Боровик ТЭ, Фисенко АП, Бушуева ТВ, Кузенкова ЛМ и др. Изменения метаболизма костной ткани при детском церебральном параличе. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(2):76–83. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-76-83>. Maslova NA, Zvonkova NG, Borovik TE, Fisenko AP, Bushueva TV, Kuzenkova LM et al. Changes in bone metabolism during cerebral palsy. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(2):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-76-83>.
17. Харченко СС, Гусева НА, Лобанов МН, Кожевников ВВ, Григоричева ЛГ. Минеральная плотность костной ткани у детей с диагнозом ДЦП после реконструктивных операций на тазобедренном суставе. *Остеопороз и остеопатия*. 2016;19(2):99–99. <https://doi.org/10.14341/osteo2016299-99>. Kharchenko SS, Guseva NA, Lobanov MN, Kozhevnikov VV, Grigoricheva LG. Bone mineral density in children diagnosed with cerebral palsy after reconstructive surgeries on the hip joint. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(2):99–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/osteo2016299-99>.
18. Брижань ЛК, Нелин НИ, Пилат ТЛ, Рахманова АБ, Фатеев АВ. Эффективность специализированного лечебного энтерального питания у больных с повреждением костной ткани. *Медицинский вестник Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко*. 2024;(3):22–34. <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2024-5-3-46-58>. Brizhan LK, Nelin NI, Pilat TL, Rakhmanova AB, Fateev AV. Efficiency of specialized therapeutic enteral nutrition in patients with bone tissue damage. *Medical Bulletin of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko*. 2024;(3):22–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.53652/2782-1730-2024-5-3-46-58>.
19. Бадалян ЛО. *Невропатология*. 8-е изд. М.: Академия; 2013. 396 с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01006709407>.
20. Алферова ВВ, Узбеков МГ, Мисюнчик ЭЮ, Лукьянук ЕВ, Гехт АБ, Шкловский ВМ. Эндогенная интоксикация и реакции компенсации в восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010;110(4-2):36–41. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/4-2/031997-7298201046>. Alferova VV, Uzbekov MG, Misionzhnik EYu, Luk'yanuk EV, Gekht AB, Shklovskii VM. Endogenous intoxication and compensatory reactions in the restoration period of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(4-2):36–41. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova-2/2010/4-2/031997-7298201046>.
21. Узбеков МГ. Неспецифический синдром эндогенной интоксикации как интегральный компонент патогенеза психических расстройств. *Российский психиатрический журнал*. 2000;(4):56–65. Режим доступа: [http://mniip-repo.ru/view\\_statyi.php?id=1506](http://mniip-repo.ru/view_statyi.php?id=1506). Uzbekov MG. Non-specific syndrome of endogenous intoxication as an integral component of the pathogenesis of mental disorders. *Rossiyskij Psihiatricheskij Zhurnal*. 2000;(4):56–65. (In Russ.) Available at: [http://mniip-repo.ru/view\\_statyi.php?id=1506](http://mniip-repo.ru/view_statyi.php?id=1506).
22. Салехов СА, Салехова МП. Патогенетическое значение гиподинамии в развитии соматопсихической патологии. *Вестник КазНМУ*. 2013;(5-1):408–410. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xyouyqp>. Salekhov SA, Salekhova MP. Pathogenetic significance of hypodynamia in the development of somatopsychic pathology. *Vestnik KazNMU*. 2013;(5-1):408–410. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xyouyqp>.
23. Тропина ЕП, Змановская ВА, Живаева ОН, Гусева ЕН, Аникина ВС. Орфанные заболевания у детей: опыт применения отечественного энтерального питания. *Медицинский совет*. 2024;18(11):188–201. <https://doi.org/10.21518/ms2024-323>. Tropina EP, Zmanovskaya VA, Zhivaeva ON, Guseva EN, Anikina VS. Orphan diseases in children: experience in the use of oedematous enteral nutrition. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(11):188–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-323>.
24. Дайхес НА, Пилат ТЛ, Буркин АВ, Виноградов ВВ, Решульский СС, Федорова ЕБ, Ханферьян РА. Эффективность детоксикационного специализированного питания при онкологических заболеваниях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(6):59–66. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>. Daikhes NA, Pilat TL, Burkin AV, Vinogradov VV, Reshulsky SS, Fedorova EB, Khanferyan RA. The effectiveness of specialized detoxification nutrition for cancers. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(6):59–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog2020906159>.
25. Одинаева НД, Кондратьева ЕИ, Пилат ТЛ, Фатхуллина ИР, Жекайте ЕК, Кузнецова ЮГ. Эффективность применения отечественной энтеральной смеси с метаболической направленностью у детей с муковисцидозом. *Фарматека*. 2025;32(Прил. 1):78–86. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.1-s1.78-86>. Odinaeva ND, Kondratyeva EI, Pilat TL, Fatkhullina IR, Zhekaite EK, Kuznetsova YuG. Efficiency of using domestic enteral formula with metabolic action in children with cystic fibrosis. *Pharmateka*. 2025;32(Suppl. 1):78–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2025.1-s1.78-86>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Л. Пилат, Е.П. Тропина, В.А. Змановская  
 Концепция и дизайн исследования – Т.Л. Пилат, В.А. Змановская  
 Написание текста – О.Н. Живаева, В.С. Аникина  
 Сбор и обработка материала – Е.П. Тропина, О.Н. Живаева, В.С. Аникина  
 Обзор литературы – Ю.Г. Кузнецова, Е.П. Тропина  
 Анализ материала – Т.Л. Пилат, Е.П. Тропина  
 Статистическая обработка – Т.В. Ляпунова, Д.А. Семиин  
 Редактирование – Т.Л. Пилат, Е.П. Тропина  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Л. Пилат, В.А. Змановская

**Contribution of authors:**

*Concept of the article* – **Tatiana L. Pilat, Elena P. Tropina, Vera A. Zmanovskaya**

*Study concept and design* – **Tatiana L. Pilat, Vera A. Zmanovskaya**

*Text development* – **Olga N. Zhivaeva, Vera S. Anikina**

*Collection and processing of material* – **Elena P. Tropina, Olga N. Zhivaeva, Vera S. Anikina**

*Literature review* – **Yulia G. Kuznetsova, Elena P. Tropina**

*Material analysis* – **Tatiana L. Pilat, Elena P. Tropina**

*Statistical processing* – **Tatiana V. Lyapunova, Dmitriy A. Semin**

*Editing* – **Tatiana L. Pilat, Elena P. Tropina**

*Approval of the final version of the article* – **Tatiana L. Pilat, Vera A. Zmanovskaya**

**Информация об авторах:**

**Пилат Татьяна Львовна**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова; 105275, Россия, Москва, проспект Буденного, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; [tpilat@leovit.ru](mailto:tpilat@leovit.ru)

**Тропина Елена Павловна**, руководитель Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0003-2917-7451>; [tep\\_1962@mail.ru](mailto:tep_1962@mail.ru)

**Змановская Вера Анатольевна**, к.м.н., врач-невролог, главный внештатный специалист по реабилитационной помощи детям Департамента здравоохранения Тюменской области, главный врач, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>; [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)

**Живаева Ольга Николаевна**, врач-педиатр Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; <https://orcid.org/0009-0009-7138-0841>; [olia.patrina@yandex.ru](mailto:olia.patrina@yandex.ru)

**Аникина Вера Сергеевна**, врач-педиатр Центра паллиативной медицинской помощи детям, Детский лечебно-реабилитационный центр «Надежда»; 625043, Россия, Тюмень, ул. Славянская, д. 1, корп. 2; <https://orcid.org/0009-0004-8039-1845>; [doc\\_vsa@mail.ru](mailto:doc_vsa@mail.ru)

**Кузнецова Юлия Геннадьевна**, к.м.н., ассистент кафедры гастроэнтерологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; [Julia\\_alina777@mail.ru](mailto:Julia_alina777@mail.ru)

**Ляпунова Татьяна Владимировна**, к.м.н., доцент кафедры медицинской информатики и телемедицины Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1141-0764>; [lyapunova\\_tv@pfur.ru](mailto:lyapunova_tv@pfur.ru)

**Семин Дмитрий Алексеевич**, ассистент кафедры управления сестринской деятельностью Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-0583-7315>; [semin-98@list.ru](mailto:semin-98@list.ru)

**Information about the authors:**

**Tatiana L. Pilat**, Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Izmerov Research Institute of Occupational Health: 31, Budyonny Ave., Moscow, 105275, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5930-8849>; [tpilat@leovit.ru](mailto:tpilat@leovit.ru)

**Elena P. Tropina**, Head of the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2917-7451>; [tep\\_1962@mail.ru](mailto:tep_1962@mail.ru)

**Vera A. Zmanovskaya**, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, Chief Freelance Specialist in Rehabilitation Care for Children of the Tyumen region, Chief Physician, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1742-1907>; [9798603@mail.ru](mailto:9798603@mail.ru)

**Olga N. Zhivaeva**, Pediatrician of the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-7138-0841>; [olia.patrina@yandex.ru](mailto:olia.patrina@yandex.ru)

**Vera S. Anikina**, Pediatrician at the Center for Palliative Medical Care for Children, Children's Medical and Rehabilitation Center "Nadezhda"; 1, Bldg. 2, Slavyanskaya St., Tyumen, 625043, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8039-1845>; [doc\\_vsa@mail.ru](mailto:doc_vsa@mail.ru)

**Yulia G. Kuznetsova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Gastroenterology, Central State Medical Academy of the Administration of the President of the Russian Federation; 19, Bldg. 1a, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0947-2333>; [Julia\\_alina777@mail.ru](mailto:Julia_alina777@mail.ru)

**Tatiana V. Lyapunova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Medical Informatics and Telemedicine at the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1141-0764>; [lyapunova\\_tv@pfur.ru](mailto:lyapunova_tv@pfur.ru)

**Dmitriy A. Semin**, Assistant of the Department of Nursing Management, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0583-7315>; [semin-98@list.ru](mailto:semin-98@list.ru)

# Сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников с болезнью Виллебранда

Г.Р. Сагитова<sup>1</sup>, А.А. Антонова<sup>1✉</sup>, fduecn-2010@mail.ru, О.В. Давыдова<sup>1</sup>, Н.Ю. Никулина<sup>2</sup>, В.М. Середа<sup>3</sup>, П.М. Абдурахимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

<sup>2</sup> Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6

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

## Резюме

В настоящее время более 70% наследственных заболеваний можно считать редкими, поскольку их встречаемость в популяции составляет всего 2%. Регулярно проводимые эпидемиологические исследования показывают, что частота выявления в детской популяции наследственных заболеваний растет. В связи с такой тенденцией совершенствуется и диагностика. Врожденный дефицит коры надпочечников входит в неонатальный скрининг с 2006 г. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание наследственных заболеваний у одного пациента, в данном случае – врожденной дисфункции коры надпочечников и болезни Виллебранда. Описываемый клинический пример – итог наблюдения за ребенком с рождения до 15 лет, с особенностями сочетанного течения двух заболеваний, подбора лекарственной терапии. Диагноз врожденной дисфункции коры надпочечников выставлен с рождения и подтвержден генетически, ребенок получал терапию минерало- и глюкокортикоидами. В возрасте 8 мес. на фоне аддисонического криза выявлен дефицит 8-го фактора свертывания, в связи с чем к терапии добавлен препарат «Фактор 8», а с 13 лет – «Человеческий фактор свертывания крови VIII + фактор Виллебранда человеческий». Поскольку родители не придерживались врачебных рекомендаций, стойкой компенсации врожденной дисфункции коры надпочечников не было, поэтому в 13-летнем возрасте в НИИЦ эндокринологии г. Москвы скорректирована схема лечения гормонами. В 15 лет поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» с жалобами на головокружение, слабость и вялость. При обследовании выявлена анемия легкой степени, в связи с чем к терапии добавлено железо III гидроксид полимальтозат и фолиевая кислота. На фоне лечения у пациента отмечена положительная динамика, однако ребенок требует особого наблюдения в связи с угрозой по развитию криза надпочечниковой недостаточности на фоне стрессов и инфекции.

**Ключевые слова:** врожденная дисфункция коры надпочечников, сольтеряющая форма, болезнь Виллебранда, дети, неонатальный скрининг

**Для цитирования:** Сагитова ГР, Антонова АА, Давыдова ОВ, Никулина НЮ, Середа ВМ, Абдурахимова ПМ. Сочетание врожденной дисфункции коры надпочечников с болезнью Виллебранда. *Медицинский совет.* 2025;19(11):248–252. <https://doi.org/10.21518/ms2025-213>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Combination of congenital dysfunction of the adrenal cortex with von Willebrand disease

Gulnara R. Sagitova<sup>1</sup>, Alyona A. Antonova<sup>1✉</sup>, fduecn-2010@mail.ru, Oksana V. Davydova<sup>1</sup>, Nadezhda Y. Nikulina<sup>2</sup>, Vasily M. Sereda<sup>3</sup>, Patimat M. Abdurakhimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

<sup>2</sup> Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia

<sup>3</sup> Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

Currently, more than 70% of hereditary diseases can be considered rare, since their occurrence in the population is only 2%. Regular epidemiological studies show that the frequency of detection of hereditary diseases in the pediatric population is increasing. In connection with this trend, diagnostics is also improving. Congenital adrenal cortical deficiency has been included in neonatal screening since 2006. The presented clinical case demonstrates a combination of hereditary diseases in one patient, in this case, congenital dysfunction of the adrenal cortex and von Willebrand disease. The described clinical example is the result of observation of a child from birth to 15 years of age, with the features of the combined course of two diseases, the selection of drug therapy. The diagnosis of congenital dysfunction of the adrenal cortex was made from birth and confirmed genetically, the child received therapy with mineralocorticoids and glucocorticoids. At the age of 8 months, against the background of an Addisonian crisis, a deficiency of coagulation factor 8 was revealed, in connection with which the drug Factor 8 was added to the therapy, and from the age of 13 – Human coagulation factor VIII human factor von Willebrand. Since the parents did not adhere to medical recommendations, there was no stable compensation for congenital dysfunction of the adrenal cortex, so at the age of 13, the National Medical Research Center of Endocrinology in Moscow adjusted the treatment regimen with hormones. At the age of 15, he was admitted to the Department of Endocrinology of the N.N. Silishcheva Children's Clinical Hospital with complaints of dizziness, weakness and lethargy. The examination revealed

mild anemia, in connection with which iron III hydroxide polymaltose and folic acid were added to the therapy. Against the background of treatment, the patient showed positive dynamics, however, the child requires special monitoring due to the threat of developing a crisis of adrenal insufficiency against the background of stress and infection.

**Keywords:** congenital dysfunction of the adrenal cortex, salt-wasting form, von Willebrand disease, children, neonatal screening

**For citation:** Sagitova GR, Antonova AA, Davydova OV, Nikulina NYu, Sereda VM, Abdurakhimova PM. Combination of congenital dysfunction of the adrenal cortex with von Willebrand disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):248–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-213>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время более 70% наследственных заболеваний можно считать редкими, поскольку их встречаемость в популяции составляет всего 2%. Однако разнообразие наследственных заболеваний с учетом гетерогенности составляет более 800 нозологических форм. Регулярно проводимые эпидемиологические исследования показали, что частота выявления в детской популяции наследственных заболеваний растет [1–3]. В связи с такой тенденцией совершенствуется и диагностика. С января 2023 г. неонатальный скрининг в РФ расширился до 36 нозологий<sup>1</sup>. Врожденный дефицит коры надпочечников входит в неонатальный скрининг с 2006 г. Распространенность классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет от 1:14000 до 1:18000 живых новорожденных в мире. По данным неонатального скрининга в РФ, распространенность заболевания в отдельных регионах составляет от 1:5000 до 1:12000, в целом по стране – 1:9638 живых новорожденных. Однако в практике врача может встречаться сочетание двух генетических заболеваний, что может создать определенные трудности в диагностике, ведении и лечении таких пациентов [4–7]. Затруднения в ведении таких пациентов могут быть обусловлены удлинением времени постановки диагноза из-за появления симптомов, нетипичных для отдельно взятой нозологии, необходимостью дополнительных исследований, возрастающей стоимостью диагностики и лечения, трудно прогнозируемыми эффектами от сочетания лекарственных препаратов [8–10]. В иностранной литературе представлены данные о генетических маркерах, течении, лечении врожденной недостаточности коры надпочечников и болезни Виллебранда у детей [11–15], однако клинические примеры сочетания этих патологий отсутствуют. Описываемый в статье случай из практики демонстрирует наблюдение редкого сочетания сольтеряющей формы врожденной дисфункции коры надпочечников и болезни Виллебранда у ребенка с рождения до 15 лет, сложность его ведения и подбора лекарственной терапии.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М., 15 лет, поступил в отделение эндокринологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» летом 2022 г. с диагнозом «Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма. Эктопия ткани надпочечника в яички. Болезнь Виллебранда.

<sup>1</sup> Приказ Минздрава России от 21.04.2022 №274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями» (зарегистрировано в Минюсте России 13.07.2022 №69251). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=427671>.

Анемия легкой степени тяжести. Конституционально-экзогенное ожирение (SDS ИМТ + 2.0)».

При поступлении предъявлял жалобы на головокружение, вялость, слабость.

Ребенок рожден от второй беременности, протекавшей на фоне внутриутробной инфекции, хронической внутриутробной гипоксии, фетоплацентарной недостаточности, первых срочных родов. Масса тела при рождении 3796 г, длина тела при рождении 54 см. Из перенесенных заболеваний нечастые ОРВИ, двукратная краевая резекция ногтевой пластины I пальца обеих стоп под местной анестезией (2022 г.). Наследственный анамнез не отягощен. Из анамнеза заболевания установлено, что при рождении отмечалась гиперпигментация мошонки. На 4-е сут. жизни появились симптомы угнетения нервной системы, мышечной гипотонии, «мраморности» и иктеричности кожных покровов, кровоточивость из мест инъекций, тахикардия. При обследовании в биохимическом анализе крови выявлена гиперкалиемия – 6,7 ммоль/л, гипонатриемия – 114 ммоль/л, повышение 17-ОН-прогестерона – 204 нмоль/л (норма у новорожденных не более 6 нмоль/л). На основании сочетания клинических проявлений и лабораторных изменений был выставлен диагноз «Врожденная дисфункция коры надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы, сольтеряющая форма». Диагноз подтвержден молекулярно-генетически, выявлен характерный ген CYP 21. Ребенок получал терапию глюко- и минералокортикоидами. В возрасте 8 мес. развился аддисонический криз, который был купирован в стационаре, тогда же при обследовании выявлен дефицит 8-го фактора свертывания. Фактор Виллебранда у ребенка составлял 18,5% при норме 50–150%. Повторный аддисонический криз произошел в возрасте 1 года 2 мес. на фоне дентации. С 8-месячного возраста регулярно наблюдался гематологом по поводу болезни Виллебранда, получал терапию «Фактором 8», с 13 лет – терапию «Человеческим фактором свертывания крови VIII + фактор Виллебранда человеческий».

Динамика уровней 17-ОН прогестерона в сыворотке крови на фоне лечения пациента представлена в *таблице*.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) яичек, выполненного в возрасте 12 лет, установлены изменения в виде неоднородности структуры яичек, наличия узловых изоэхогенных образований размерами от 1,0 до 1,7 см (в каждом не менее 3–4 узлов). В этом же возрасте появились жалобы на головокружение, цефалгию, потемнение в глазах. Проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, где выявлены признаки расширения периваскулярных пространств, внутренней неокклюзионной асимметричной гидроцефалии.

Следует указать, что родители ребенка не придерживались рекомендаций по терапии. В связи с тем, что стойкой компенсации заболевания за годы лечения не отмечалось, а также учитывая сохраняющийся высокий уровень 17-ОН прогестерона, обнаруженную при УЗИ неоднородность структуры тестикул, в обоих узловых изоэхогенные образования (эктопия ткани надпочечника), высокую дозу глюкокортикостероидов (гидрокортизон назначался в дозе 60 мг/сут = 37,5 мг/м<sup>2</sup>/сут), для коррекции терапии в возрасте 13 лет был направлен в НМИЦ эндокринологии г. Москвы. Лечение скорректировано: гидрокортизон заменен на преднизолон в дозе 7,5 мг/сут и Кортинефф в дозе 0,15 мг/сут. В дальнейшем коррекция дозы препаратов проводилась амбулаторно.

При осмотре в стационаре параметры физического развития: рост 165 см, масса тела 68 кг. ИМТ = 24,98 кг/м<sup>2</sup>, SDS ИМТ = 1,66, SDS роста 0,77. Физическое развитие среднее, дисгармоничное. Состояние средней степени тяжести по заболеванию. Гиперстенический тип телосложения, диспропорциональное (укорочение нижнего сегмента) развитие. Кожные покровы бледные, умеренной влажности, гипертрихоза нет, стрии – мелкие розовые на латеральных поверхностях туловища, «белесые» на ягодицах, коленях, на лице угревая сыпь. Подкожно-жировой слой развит достаточно, распределен равномерно. Щитовидная железа пальпаторно не увеличена, клинически эутиреоз. Дыхание через нос свободное, частота дыхания 19 в минуту. Аускультация: в легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: область сердца визуально не изменена, границы сердца в пределах возрастной нормы. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 100/60–120/70 мм рт. ст. ЧСС 80 в минуту. Сатурация крови 98%. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный во

всех отделах. Гепатомегалии нет. Область желчного пузыря при пальпации безболезненна. Селезенка не пальпируется. Область почек визуалью не изменена, симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул регулярный, оформленный, обычной окраски. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Половое развитие по мужскому типу, по возрасту, G14Ax3Pb4 – по шкале Таннера 4-й ст.

При проведении лабораторного обследования, по данным гемограммы, выявлена анемия легкой степени (Hb 10<sup>9</sup> г/л), тромбоцитоз (Тг 776 × 10<sup>9</sup>/л). Следует отметить, что с годовалого возраста у ребенка постоянно низкий уровень гемоглобина (100 г/л), только в возрасте 3 лет уровень Hb на цифрах 122–152 г/л.

В общем анализе мочи без патологических изменений. Общепринятые показатели биохимического анализа крови без патологических изменений. В липидном спектре крови отмечалась гипохолестеринемия (холестерин 1,53 ммоль/л). Выявлена гиперкальциемия (кальций 2,9 ммоль/л).

По данным коагулограммы, изменения в виде: повышение протромбинового времени – 15,6 с и активированного частичного тромбопластинового времени – 72,8 с. Изменения были и в гормональном профиле в виде повышенного уровня лютеинизирующего гормона – 8,9 мЕд/мл, гиперкортизолемии (1321 нмоль/л при норме 650 нмоль/л), повышенного уровня 17-ОН прогестерона (9,6 нмоль/л при норме 6 нмоль/л). По данным ЭКГ, существенных изменений не было выявлено: синусовая аритмия (дыхательная), ЧСС = 71–60 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

По данным эхографии органов брюшной полости, изменения в виде увеличения показателя индекса I сегмента печени – 20% (норма до 33%), структура однородная, эхогенность нормальная, сосудистый рисунок без особенностей. Диаметр V. Portae 0,8 см. Холедох не расширен

- **Таблица.** Динамика уровня 17-ОН прогестерона (нг/мл) в сыворотке крови на фоне глюкокортикоидной терапии
- **Table.** Dynamics of 17-OH progesterone level (ng/ml) in blood serum during glucocorticoid therapy

Дата	АКТГ	17-ОН-прогестерон (нмоль/л)	Na (ммоль/л)	K (ммоль/л)	KB (лет)	Терапия
26.11.2006 г.	-	204	114	6,7	-	Преднизолон, Кортинефф
22.11.2010 г.	-	-	-	-	-	Гидрокортизон 14 мг/сут, Кортинефф 0,1 мг/сут
Октябрь 2011 г., стационар (5 лет)	200 пг/мл	29 нг/мл	138	5,2	2	Кортеф 21 мг/м <sup>2</sup> , Кортинефф 0,05 мг/сут
Апрель 2014 г.	-	72,85	134,5	5,36	-	Кортеф 12,5 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг по четным числам и по 0,025 мг по нечетным числам
Август 2015 г.	-	70,6	-	-	-	Кортеф 30 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг/сут
Апрель 2017 г.	-	2,05 мг/мл	147,5	4,79	-	Кортеф 30 мг/сут, Кортинефф 0,05 мг/сут
Август 2017 г.	-	125,17	-	-	-	-
Июль 2018 г.	-	349,21	139	6,1	-	Кортеф 30 мг/сут
Июль 2018 г. (11 лет 8 мес.), стационар	-	116,58	144,6	4,3	12	Кортеф 40 мг/сут (30 мг/м <sup>2</sup> ), Кортинефф 0,075 мг/сут
Май 2019 г.	-	118,83	-	-	-	
Июнь 2019 г., стационар (12,5 лет)	-	75,4	144,6	4,79	15	Кортеф 52,5 мг/сут (37,5 мг/м <sup>2</sup> ), Кортинефф 0,15 мг/сут
Август 2020 г.	-	52,6	-	-	-	-
Ноябрь 2021 г.	-	512,2	141,3	4,67	-	-

(размер 0,2 см), содержимое гомогенное. Желчный пузырь правильной формы, стенки не утолщены, гиперэхогенные, содержимое гомогенное. Поджелудочная железа неоднородной структуры, повышенной эхогенности, увеличена (в области хвоста): головка 1,8 см, тело 1,7 см, хвост 2,2 см. Селезенка увеличена 13,0 x 6,7 см, КМС 5,6 (норма от 2 до 4), однородной структуры, нормальной эхогенности. Петли кишечника вздуты. Надпочечники однородной структуры, нормальной эхогенности, не увеличены. Изменений щитовидной железы, по данным УЗИ, не отмечено. При диагностике (УЗИ) состояния тестикул выявлены очаговые образования обоих яичек, кисты придатка правого яичка, а именно яички лоцировались в мошонке, свободной жидкости в оболочках яичек не обнаружено. Вены гроздевидного сплетения не расширены. Правое яичко: размеры – 5,3 x 2,4 x 3,1 (объем 20,6 см<sup>3</sup>), контуры ровные, эхогенность нормальная, структура неоднородная, большая часть яичка представлена округлым образованием сниженной эхогенности, неоднородной структуры, размерами 3,7 x 1,9 x 2,3 см, придаток 1,2 x 0,9 см, в нем лоцировалось анэхогенное образование с четким ровным контуром размерами 0,8 см в диаметре. Левое яичко: размеры 5,2 x 2,3 x 3,4 (объем 21,3 см<sup>3</sup>), контуры ровные, эхогенность нормальная, структура неоднородная, в нем лоцировалось округлое образование сниженной эхогенности, неоднородной структуры, размерами 2,4 x 1,6 x 2,6 см, эхогенность нормальная; придаток 1,0 x 1,4 см. В режиме ЦДК отмечался интра- и перинодулярный кровоток. По данным рентгенографии кистей рук, костный возраст соответствовал возрасту 17,5 лет.

В стационаре проводилась терапия: основной вариант стандартной диеты, преднизолон 38,75 мг/сут (07:00 – 15 мг, 15:00 – 8,75 мг, 21:00 – 15 мг) + флудрокортизон 0,15 мг/сут (по 0,05 мг x 3 раза). После подбора терапии был выписан с рекомендациями: наблюдение эндокринолога, гематолога, гастроэнтеролога, прием преднизолона в дозе 38,75 мг/сут (07:00 – 15 мг, 15:00 – 8,75 мг, 21:00 – 15 мг) и флудрокортизона 0,15 мг/сут (по 0,05 мг x 3 раза).

Ребенок требует особого наблюдения в связи с угрозой по развитию криза надпочечниковой недостаточности.

В связи с этим родителям были даны рекомендации, в т. ч. и для участкового педиатра: в случае присоединения интентурированных инфекций, возникновения стрессовых ситуаций, повышения температуры выше 38 °C дозу преднизолона увеличивать в 2 раза на 2–3 дня. При кишечных инфекциях, травмах, рвоте показана экстренная госпитализация, введение гидрокортизона в/в или в/м в дозе 50 мг через каждые 4–6–8 ч. В части обследования были даны рекомендации по контролю уровня в крови АКТГ, 17-ОН прогестерона, тестостерона, активности ренина плазмы 1 раз в 3 мес. Для лечения анемии назначено железо III гидроксид полимальтозат по 100 мг (1 таб.) 1 раз в день в течение 1 мес. и фолиевая кислота по 1 мг (1 таб.) 1 раз в день – 1 мес. Контроль гемограммы через 1 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенностью данного случая является ранняя диагностика сочетанных заболеваний, т. е. до появления развернутой клинической картины и утяжеления общего состояния. После 15 мес. жизни ребенка на протяжении всего периода наблюдения отсутствовали клинические признаки минералокортикоидной недостаточности, не были зафиксированы сольтеряющие кризы при наличии высоких показателей стероидных гормонов. Однако течение данного случая нельзя назвать гладким, поскольку при последнем обследовании в стационаре выявлена анемия, обменные нарушения (гиперхолестеринемия, гиперкальциемия), изменения в коагулограмме в виде повышения протромбинового времени и активированного тромбoplastинового времени, а также в гормональном профиле (повышен лютеинизирующий гормон, кортизол, уровень 17-ОН прогестерона). В совокупности они могут создать предпосылки для неблагоприятного течения обоих заболеваний, поэтому ребенок должен находиться под постоянным наблюдением специалистов, значимые биохимические параметры должны регулярно контролироваться.



Поступила / Received 15.02.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 05.03.2025  
Принята в печать / Accepted 25.03.2025

## Список литературы / References

1. Гирш ЯВ, Курикова ЕА. Врожденная дисфункция коры надпочечников: случай из практики. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2020;44(2):46–53. <https://doi.org/10.34822/2304-9448-2020-2-46-53>.
2. Калинченко НЮ, Чистосува ГВ, Петров ВМ, Васильев ЕВ, Тюльпаков АН. Редкий вариант врожденной дисфункции коры надпочечников вследствие доминантно-негативной мутации в гене STAR. *Проблемы эндокринологии*. 2017;64(3):157–159. <http://doi.org/10.14341/probl8644>.
3. Kalinchenko NY, Chistousova GV, Petrov VM, Vasiliev EV, Tyulpakov AN. The rare form of congenital adrenal hyperplasia caused by an autosomal dominant form of STAR deficiency. *Problemy Endokrinologii*. 2017;64(3):157–159. <http://doi.org/10.14341/probl8644>.
4. Мокрышева НГ, Мельниченко ГА, Адамян ЛВ, Трошина ЕА, Молашенко НВ, Сазонова АИ и др. Клинические рекомендации «врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром)». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(3):345–382. <https://doi.org/10.14341/omet12787>.
5. Mokrysheva NG, Melnichenko GA, Adamyan LV, Troshina EA, Molashenko NV, Sazonova AI et al. Russian clinical practice guidelines «congenital adrenal hyperplasia». *Obesity and Metabolism*. 2021;18(3):345–382. <https://doi.org/10.14341/omet12787>.
6. Отто НЮ, Сагитова ГР, Никулина НЮ, Ледяев МЯ. Частота метаболического синдрома и других осложнений ожирения в практике детского эндокринолога. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;3(3):93–98. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xztutr>.
7. Otto NYu, Sagitova GR, Nikulina NYu, Ledyayev MYa. Frequency of metabolic syndrome and other complications of obesity in the practice of a pediatric endocrinologist. *Journal of Volgograd State Medical University*. 2018;3(3):93–98. [Available at: https://www.elibrary.ru/xztutr](https://www.elibrary.ru/xztutr).
8. Пишак ВП, Ризничук НА. Адреногенитальный синдром: молекулярные механизмы развития. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;13(2):195–202. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ynupar>.
9. Pishak VP, Riznichuk NA. Adrenogenital syndrome: molecular mechanisms of development. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*. 2017;13(2):195–202. [Available at: https://www.elibrary.ru/ynupar](https://www.elibrary.ru/ynupar).
10. Райгородская НЮ, Новикова ЕП, Тюльпаков АН, Карева МА, Николаева НА, Болотова НВ. Врожденная дисфункция коры надпочечников, обусловленная дефицитом 11β-гидроксилазы: поздняя диагностика и смена пола у ребенка двух лет. *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):53–57. <https://doi.org/10.14341/probl12749>.
11. Raygorodskaya NYu, Novikova EP, Tyulpakov AN, Kareva MA, Nikolaeva NA, Bolotova NV. Congenital dysfunction of the adrenal cortex caused by

- 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency: late diagnosis and sex reassignment in a two-year-old child. *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(5):53–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12749>.
7. Рыкова ОВ. Неклассическая врожденная гиперплазия коры надпочечников вследствие дефицита 21-гидроксилазы: лабораторные критерии диагностики и контроля эффективности лечения. *Международный эндокринологический журнал*. 2019;15(5):396–401. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/uepnly>.  
Rykova OV. Non-classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: laboratory criteria for diagnosis and monitoring of treatment effectiveness. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskij Zhurnal*. 2019;15(5):396–401. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/uepnly>.
  8. Сагитова ГР, Давыдова ОВ, Антонова АА, Ильенко ТЛ. Ранняя манифестация младенческой формы болезни Помпе (случай из практики). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153>.  
Sagitova GR, Davydova OV, Antonova AA, Ilyenko TL. Early manifestation of infantile Pompe disease (case report). *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(3):143–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.31549/2542-1174-2022-6-3-143-153>.
  9. Сагитова ГР, Антонова АА, Никулина НЮ, Столыпина МВ. Структура низкорослости у детей Астраханской области. *Главный врач Юга России*. 2022;2(83):47–49. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/pyuhab>.  
Sagitova GR, Antonova AA, Nikulina NYu, Stolypina MV. Structure of stunting in children Astrakhan Region. *Glavnyy Vrach Yuga Rossii*. 2022;2(83):47–49. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/pyuhab>.
  10. Ставцева СН, Колесникова ЮГ, Зубцова ТИ, Кирсанова ВА, Андреева НИ. Аденогенитальный синдром. 10 лет скрининга в Орловской области. *Итоги. Здоровье и образование в XXI веке*. 2018;20(3):84–88. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yshoyw>.  
Stavtseva SN, Kolesnikova YuG, Zubtsova TI, Kirsanova VA, Andreeva NI. Adrenogenital syndrome. 10 years of screening in the Oryol region. Results. *Health and Education Millennium*. 2018;20(3):84–88. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yshoyw>.
  11. Buonocore F, Achermann JC. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clin Endocrinol*. 2020;92(1):11–20. <https://doi.org/10.1111/cen.14109>.
  12. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):58–594. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02649-6>.
  13. Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, Menassa R, Goursaud C, Plotton I, Morel Y. News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol*. 2018;79(3):174–181. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2018.03.016>.
  14. Dupervil B, Abe K, O'Brien SH, Oakley M, Kulkarni R, Thornburg CD et al. Characteristics, complications, and sites of bleeding among infants and toddlers less than 2 years of age with VWD. *Blood Adv*. 2021;5(8):2079–2086. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020004141>.
  15. Siboni SM, Biguzzi E, Caiani V, Mistretta C, Bucciarelli P, Peyvandi F. Baseline factor VIII plasma levels and age at first bleeding in patients with severe forms of von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2016;22(4):564–569. <https://doi.org/10.1111/hae.12900>.

#### Вклад авторов:

Концепция статьи – Г.Р. Сагитова, В.М. Середя  
 Написание текста – А.А. Антонова, О.В. Давыдова,  
 П.М. Абдурахимова  
 Сбор и обработка материала – Н.Ю. Никулина, А.А. Антонова  
 Редактирование – Г.Р. Сагитова, Н.Ю. Никулина  
 Утверждение окончательного варианта статьи –  
 Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, О.В. Давыдова, Н.Ю. Никулина,  
 В.М. Середя

#### Contribution of authors:

Concept of the article – Gulnara R. Sagitova, Vasily M. Sereda  
 Text development – Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova,  
 Patimat M. Abdurakhimova  
 Collection and processing of material – Nadezhda Y. Nikulina,  
 Alyona A. Antonova  
 Editing – Gulnara R. Sagitova, Nadezhda Y. Nikulina  
 Approval of the final version of the article – Gulnara R. Sagitova,  
 Alyona A. Antonova, Oksana V. Davydova, Nadezhda Y. Nikulina,  
 Vasily M. Sereda

**Согласие пациентов на публикацию:** пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.

#### Информация об авторах:

**Сагитова Гульнара Рафиковна**, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; [sagitova-gulnara04@yandex.ru](mailto:sagitova-gulnara04@yandex.ru)  
**Антонова Алена Анатольевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>; [fduesn-2010@mail.ru](mailto:fduesn-2010@mail.ru)  
**Давыдова Оксана Владимировна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>; [oksada2009@yandex.ru](mailto:oksada2009@yandex.ru)  
**Никулина Надежда Юрьевна**, заведующая отделением эндокринологии, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414011, Россия, Астрахань, ул. Медиков, д. 6; [nikulina555@gmail.com](mailto:nikulina555@gmail.com)  
**Середя Василий Михайлович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры социальной педиатрии и организации здравоохранения, Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [seredavm@mail.ru](mailto:seredavm@mail.ru)  
**Абдурахимова Патимат Магомедрасуловна**, студент педиатрического факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; [seredavm@mail.ru](mailto:seredavm@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Gulnara R. Sagitova**, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; [sagitova-gulnara04@yandex.ru](mailto: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; <https://orcid.org/0000-0003-2581-0408>; [fduesn-2010@mail.ru](mailto:fduesn-2010@mail.ru)  
**Oksana V. Davydova**, 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; <https://orcid.org/0000-0001-5616-7342>; [oksada2009@yandex.ru](mailto:oksada2009@yandex.ru)  
**Nadezhda Y. Nikulina**, Head of the Endocrinology Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva; 6, Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; [nikulina555@gmail.com](mailto:nikulina555@gmail.com)  
**Vasily M. Sereda**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Social Pediatrics and Healthcare Organization, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8593-8601>; [seredavm@mail.ru](mailto:seredavm@mail.ru)  
**Patimat M. Abdurakhimova**, Student of the Pediatric Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4381-7155>; [p.abdurakhimova@inbox.ru](mailto:p.abdurakhimova@inbox.ru)

# Ассоциации *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* с эффективностью и безопасностью терапии расстройств поведения у детей

Д.В. Иващенко<sup>1✉</sup>, dvi1991@yandex.ru, М.Д. Че<sup>2</sup>, П.В. Шиманов<sup>2</sup>, Р.В. Кондратьева<sup>2</sup>, А.В. Шубин<sup>2</sup>, Ф.Р. Айсин<sup>2</sup>, Б.Р. Грагянц<sup>3</sup>, С.Н. Тучкова<sup>1</sup>, Н.П. Денисенко<sup>1</sup>, К.Б. Мирзаев<sup>1</sup>, Ю.С. Шевченко<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

## Резюме

**Введение.** Полиморфные варианты генов *CYP3A4* и *CYP3A5* на сегодня мало изучены как биомаркеры эффективности и безопасности антипсихотиков. Не проведено исследований данных факторов у детей, принимающих антипсихотики для коррекции расстройств поведения.

**Цель.** Выявить ассоциации носительства *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

**Материалы и методы.** В исследование включено 84 ребенка в возрасте 7–12 лет, госпитализированных по поводу расстройств поведения. Все пациенты получали антипсихотик для коррекции поведения. Наблюдение проводилось в течение 14 сут., оценка эффективности фармакотерапии осуществлялась при помощи шкал CGAS, CGI-S, CGI-I; безопасность оценивалась при помощи шкалы UKU SERS. Всем пациентам проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* (rs35599367) и *CYP3A5\*3* (rs776746).

**Результаты.** Носители аллели *CYP3A5\*1* (GA+AA) отличались меньшей выраженностью оппозиционно-вызывающего поведения по шкале CGI-S (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] баллов;  $p = 0,040$ ) на момент включения в исследование. Также *CYP3A5\*1* (GA + AA) ассоциировался с меньшим улучшением CGI-I по шкале на 5-е сут. (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] баллов;  $p = 0,026$ ). Носители *CYP3A4\*22* на 5-е сут. отмечали больший балл подшкалы UKU «Психические нарушения» (1 [0,25; 2] vs. 0 [0; 1],  $p = 0,026$ ). Также у носителей *CYP3A4\*22* выше были баллы подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-е сут. (0 [0; 1] vs. 0 [0; 0],  $p = 0,023$ ). У носителей аллели *CYP3A5\*1* (генотипы GA + AA) балл шкалы SAS на 5-е сут. был достоверно выше по сравнению с носителями *CYP3A5\*3* GG (0 [0; 1] vs. 0 [0; 0] соответственно,  $p = 0,019$ ).

**Заключение.** Выявлено, что носители *CYP3A5\*1* хуже отвечали на фармакотерапию расстройств поведения через 5 сут. Установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4\*22* с худшей переносимостью фармакотерапии.

**Ключевые слова:** антипсихотики, *CYP3A4*, *CYP3A5*, фармакогенетика, расстройства поведения, безопасность, эффективность, фармакотерапия

**Благодарности.** Проект выполнен при финансовой поддержке АНО «Объединение выпускников и друзей Медицинской академии непрерывного профессионального образования» (соглашение №88/1 от 28.01.2025 г.).

**Для цитирования:** Иващенко ДВ, Че МД, Шиманов ПВ, Кондратьева РВ, Шубин АВ, Айсин ФР, Грагянц БР, Тучкова СН, Денисенко НП, Мирзаев КБ, Шевченко ЮС, Сычев ДА. Ассоциации *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* с эффективностью и безопасностью терапии расстройств поведения у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(11):253–261. <https://doi.org/10.21518/ms2025-246>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Associations of *CYP3A4\*22* and *CYP3A5\*3* with the effectiveness and safety of therapy for conduct disorder in children

Dmitriy V. Ivashchenko<sup>1✉</sup>, dvi1991@yandex.ru, Mikhail D. Che<sup>2</sup>, Pavel V. Shimanov<sup>2</sup>, Rimma V. Kondrateva<sup>2</sup>, Artem V. Shubin<sup>2</sup>, Farid R. Aysin<sup>2</sup>, Boris R. Gragyants<sup>3</sup>, Svetlana N. Tuchkova<sup>1</sup>, Natalia P. Denisenko<sup>1</sup>, Karin B. Mirzaev<sup>1</sup>, Yuriy S. Shevchenko<sup>1</sup>, Dmitry A. Sychev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia

<sup>3</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

**Abstract**

**Introduction.** Polymorphisms of *CYP3A4* and *CYP3A5* genes are currently poorly understood as biomarkers of antipsychotic efficacy and safety. There are no studies of these factors in children taking antipsychotics for conduct disorder.

**Aim.** To identify associations of *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3* carriers with the effectiveness and safety of antipsychotics in children with conduct disorder

**Materials and methods.** Eighty-four children aged 7–12 years hospitalised for conduct disorders were included in the study. All patients received antipsychotics for correction of conduct disorder. Observation was carried out for 14 days, the efficacy of pharmacotherapy was assessed using CGAS, CGI-S, CGI-I scales; safety was evaluated using the UKU SERS scale. All patients were genotyped for *CYP3A4\*22* (rs35599367) and *CYP3A5\*3* (rs776746) polymorphisms.

**Results.** Carriers of the *CYP3A5\*1* (GA + AA) allele differed in lower severity of oppositional defiant behaviour on the CGI-S scale (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] points;  $p = 0.040$ ) at the time of inclusion in the study. Also, *CYP3A5\*1* (GA + AA) was associated with less improvement on the CGI-I scale on day 5 (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] points;  $p = 0.026$ ). *CYP3A4\*22* carriers reported a greater score on the UKU Mental Disorders subscale at day 5 (1 [0.25; 2] vs. 0 [0; 1],  $p = 0.026$ ). Also, *CYP3A4\*22* carriers had higher scores on the UKU 'Other HP' subscale at 14 days (0 [0; 1] vs 0 [0; 0],  $p = 0.023$ ). In carriers of the active *CYP3A5\*1* allele (genotypes GA + AA), the SAS scale score on day 5 was on average significantly higher compared to *CYP3A5\*3* GG carriers (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] respectively,  $p = 0.019$ ).

**Conclusion.** It was found that carriers of the 'wild' allele of *CYP3A5\*1* responded worse to pharmacotherapy of conduct disorders after 5 days. Significant associations of *CYP3A4\*22* carriers with worse tolerability of pharmacotherapy were found.

**Keywords:** antipsychotics, *CYP3A4*, *CYP3A5*, pharmacogenetics, conduct disorders, safety, effectiveness, pharmacotherapy

**Acknowledgements.** The project was performed with financial support from Autonomous Non-commercial Organization – Association of Graduates & Friends of the Medical Academy of Continuing Professional Education (Agreement No. 88/1 dated January 28, 2025)

**For citation:** Ivashchenko DV, Che MD, Shimanov PV, Kondrateva RV, Shubin AV, Aysin FR, Gragyants BR, Tuchkova SN, Denisenko NP, Mirzaev KB, Shevchenko YuS, Sychev DA. Associations of *CYP3A4\*22* and *CYP3A5\*3* with the effectiveness and safety of therapy for conduct disorder in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):253–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-246>.

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

**ВВЕДЕНИЕ**

Фармакогенетика – это наука о влиянии генотипа пациента на эффективность и безопасность фармакотерапии. На сегодня уже существуют рекомендации по подбору некоторых антипсихотиков и антидепрессантов на основании фармакогенетического тестирования [1]. Фармакогенетическое тестирование позволяет выявлять генетические полиморфизмы – изменения участков ДНК, которые влияют на функцию и/или экспрессию кодируемого белка.

Антипсихотики – класс препаратов, действие которых реализуется путем блокады рецепторов дофамина [2].

Антипсихотики рекомендованы в качестве фармакотерапии расстройств поведения и агрессивности в детском возрасте [3]. Наиболее часто с этой целью применяются рисперидон и арипипразол [4]. Антипсихотики первой и второй генерации имеют доказанную эффективность у детей с нарушениями поведения [3, 5].

Более 80% детей и подростков испытывают те или иные нежелательные реакции (НР) на фоне приема антипсихотиков [6, 7]. Метаанализы M.R. Stafford et al. 2015 г. и Y. Bai et al. 2019 г. продемонстрировали, что дети более склонны к НР на фоне приема антипсихотиков по сравнению со взрослыми [8, 9].

Существующие проблемы безопасного назначения антипсихотиков у детей и подростков требуют активного изучения персонализированного подбора фармакотерапии. Фармакогенетика на сегодня является наиболее доступной и изученной технологией персонализации.

К фармакокинетическим факторам относят транспортные белки и ферменты метаболизма лекарств. Наиболее

значимыми в психиатрии являются изоферменты цитохрома P450 CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4/5 и CYP1A2 [1, 10]. Антипсихотики метаболизируются изоферментами CYP2D6, CYP3A4/5, CYP1A2 [1].

Недавно в рекомендации по фармакогенетическому тестированию при подборе дозы кветиапина впервые внесли ген *CYP3A4* [11]. Данный ген кодирует одноименный изофермент. Ген *CYP3A4* является высокополиморфным, но эти полиморфизмы редко встречаются в популяции, поэтому чаще его активность детерминирована экзогенными факторами [12].

Наиболее изучен полиморфный вариант *CYP3A4\*22*, связанный с нарушением трансляции белка и сниженной экспрессией изофермента CYP3A4 [13]. Носительство *CYP3A4\*22* связано с 12% случаев изменения активности изофермента в популяции [13]. Было доказано влияние носительства *CYP3A4\*22* на плазменную концентрацию кветиапина [14].

Изофермент CYP3A5 часто составляет не менее 50% семейства CYP3A в печени [15]. Гены изоферментов *CYP3A4* и *CYP3A5* располагаются на соседних локусах 7-й хромосомы. Структурная близость их молекул приводит к тому, что до 85% их субстратов являются общими [12]. Ген *CYP3A5* считается высокополиморфным – описано до 25 его аллельных вариантов (обозначаются как \*1–\*9); функциональной аллелью считается *CYP3A5\*1* [12]. У европеоидов очень распространен полиморфный вариант гена *CYP3A5\*3* (rs776746), который характеризуется сниженной экспрессией фермента – носители генотипа *CYP3A5\*3\*3* (генотип GG) не экспрессируют его вовсе [12]. По разным данным, от 82 до 95% европеоидов являются носителями *CYP3A5\*3* [15].

Однако наличие хотя бы одной активной аллели *CYP3A5\*1* (аллель А) приводит к выраженной экспрессии *CYP3A5* в печени [12]. При носительстве *CYP3A5\*1* более 50% субстратов *CYP3A* метаболизируется изоферментом *CYP3A5* [12].

Обычно низкий уровень экспрессии *CYP3A5* среди европеоидов позволяет пренебречь влиянием изофермента на метаболизм антипсихотиков. Но в то же время исследования последних лет говорят о перспективности его изучения [16]. В доступной литературе нами не обнаружено исследований полиморфных вариантов *CYP3A5* у пациентов, которым назначены антипсихотики. Таким образом, этот пробел нуждается в восполнении: носительство «дикой» аллели *CYP3A5\*1* запускает альтернативный путь метаболизма лекарств, значимо влияет на концентрацию в крови [16].

На сегодня опубликованы отечественные исследования влияния полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* на безопасность галоперидола, бензодиазепиновых транквилизаторов, антидепрессантов у пациентов с алкогольной зависимостью.

Частота встречаемости *CYP3A4\*22* в российской популяции не отличалась от таковой у европеоидов (6,8%) [17]. Частота встречаемости активной аллели *CYP3A5\*1* составляла 2,27% [18]. По данным другого исследования, частота *CYP3A5\*1* достигала 17,6% [19].

Изучение безопасности фармакотерапии установило значимые ассоциации *CYP3A4\*22* с безопасностью диазепам [20], алпразолам [21], миртазапина [22]. В другой работе не выявлено влияния *CYP3A5\*3* на эффективность и безопасность галоперидола у пациентов с алкогольной зависимостью [23].

Таким образом, изучение полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* как биомаркеров эффективности и безопасности антипсихотиков в российской популяции является актуальной задачей. В мировой литературе не найдено фармакогенетических исследований с изучением полиморфных вариантов *CYP3A4* и *CYP3A5* у детей с расстройствами поведения.

**Целью** настоящего исследования стало выявление ассоциаций носительства *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: наблюдательное когортное. Протокол исследования разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной организации здравоохранения, утвержден на заседании Локального этического комитета ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой» ДЗМ (Протокол №3/23 от 09.11.23).

В исследование были включены дети, госпитализированные в стационар в связи с поведенческими нарушениями за период с 1.12.2023 по 30.11.2024.

Критерии включения:

- дети в возрасте от 7 до 12 лет включительно;
- мужской пол;

- наличие расстройств поведения, которые приводят к существенной дезадаптации и требуют приема фармакотерапии;

- отсутствие противопоказаний к приему антипсихотиков;
- согласие на участие в исследовании от законных представителей ребенка.

Критерии исключения:

- несоответствие любому из критериев включения;
- нарушение интеллектуального развития, подтвержденное тестом Векслера (ОИП < 70);
- наличие расстройства шизофренического спектра (F2X.X);
- наличие коморбидного тревожного расстройства (F40.X, F41.X);
- наличие коморбидного депрессивного расстройства (F31.X, F32.X, F33.X);
- наличие противопоказаний к приему фармакотерапии, назначенной врачом для коррекции расстройств поведения;
- отказ от участия в исследовании.

Включение пациента в исследование происходило на 1–2-е сут. после госпитализации, до момента назначения антипсихотика. Из медицинской документации пациента были извлечены основные клиничко-демографические данные: возраст, число предыдущих госпитализаций, возраст манифестации нарушений поведения.

На момент включения пациента в исследование проводилось клиническое интервью, включающее стандартизированные шкалы для оценки тяжести психического состояния:

- Child global assessment scale (шкала общей оценки психического состояния ребенка и адаптации) – CGAS [24].
- Clinical Global Impression (шкала общего клинического впечатления) – CGI-S [25].
- Шкала Коннора (в адаптации проф. В.П. Зыкова) [26] – заполнялась родителями пациента.

На 5-е и 14-е сут. наблюдения у пациентов проводилась оценка эффективности и безопасности фармакотерапии.

Оценка эффективности фармакотерапии проводилась при помощи шкал CGAS, CGI-S, CGI-I. Чем выше балл шкалы CGAS – тем выше степень адаптации пациента. Напротив, для шкалы CGI-S зависимость обратная: чем выше балл, тем сильнее степень тяжести психического расстройства. Шкала CGI-I оценивает степень улучшения состояния пациента в динамике, чем ниже балл – тем более выражено улучшение.

Для контроля безопасности медикаментозной терапии применялись шкалы UKU Side Effects Rating Scale (UKU SERS) [27], Симпсона – Ангуса для оценки экстрапирамидных нежелательных реакций (SAS) [28].

## Анализ фармакотерапии

Исследователь не мог влиять на назначение психофармакотерапии лечащим врачом. Все получаемые пациентом психотропные препараты были внесены в индивидуальную регистрационную карту. Были внесены суточные дозировки получаемых препаратов на момент включения в исследование на 5-е и 14-е сут. наблюдения. Дозы антипсихотиков

были переведены в хлорпромазиновый эквивалент для унификации дальнейшего анализа [29].

Все пациенты получали антипсихотик в качестве основной терапии. В отдельных случаях были присоединены антидепрессант, нормотимик, антихолинергический препарат (бипериден). Подобные случаи рассматривались как полипрагмазия и обязательно учитывались при анализе.

### Проведение генотипирования

От каждого пациента в день включения в исследование было получено 5 мл крови в пробирки в одноразовые стерильные вакуумные пробирки с ЭДТА с целью последующего генотипирования. Взятие биоматериала проводилось одновременно с рутинными анализами, не потребовало дополнительных венепункций. Биоматериал замораживался при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , транспортировался в лабораторию и в дальнейшем хранился при температуре  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Лабораторная часть исследования проводилась на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва). Выделение ДНК и генотипирование образцов происходили по мере их поступления в период с 1 сентября 2023 г. по 10 декабря 2024 г.

Выделение ДНК из венозной крови было осуществлено колоночным методом с использованием набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Германия). Определение концентраций и оценка качества полученных препаратов ДНК проводились с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США) и спектрофотометра Nanodrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, США).

Полиморфные варианты *CYP3A4\*22* (rs35599367), *CYP3A5\*3* (rs776746, 6986A > G) были определены методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени с применением коммерческих наборов реактивов, оборудование CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, USA).

### Статистическая обработка результатов

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS Statistics 26.0. Ввиду ненормального распределения данных, для сравнения количественных переменных между группами применялись непараметрические критерии. Результаты расчетов количественных переменных представлены как медиана и квартиль – Me [Q1; Q3].

Все пациенты были разделены по генотипам соответствующих полиморфных вариантов на подгруппы. Согласно полиморфному варианту *CYP3A4\*22* – на 2 геногруппы CC и CT + TT. Ввиду высокой частоты встречаемости полиморфного варианта *CYP3A5\*3* (аллель G), деление происходило на гомозиготных носителей аллели G и на гетеро- или гомозиготных носителей активной аллели *CYP3A5\*1* (A) – GA + AA. В дальнейшем геногруппы сравнивались для поиска ассоциаций с клиническими параметрами пациентов.

Для сравнения выделенных подгрупп в одной временной точке по количественным переменным использован критерий Манна – Уитни. Частоты категориальных переменных сравнивались между собой при помощи

Хи-квадрата Пирсона, для сравнений  $2 \times 2$  использовался точный критерий Фишера. Для коррекции множественных сравнений вводилась поправка Бонферрони. Расчет соответствия распределения генотипов закону Харди – Вайнберга выполнен при помощи онлайн-калькулятора<sup>1</sup>.

При анализе данных всегда учитывалось влияние демографических и клинических характеристик пациентов на изучаемые исходы, в т.ч. влияние полипрагмазии.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании приняли участие 84 пациента. Средний возраст участников составил  $9,99 \pm 1,33$  года. Большинству пациентов был установлен диагноз F91.3 (84,5%), также в выборке были пациенты с диагнозами F91.1 (8,3%), F91.2 (1,2%) и F07.X (6%).

В *табл. 1* представлены основные клинические и демографические характеристики пациентов.

При сравнении параметров между геногруппами полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* выявлено только одно различие: носителям *CYP3A4\*22* чаще назначался нормотимик ( $p = 0,005$ ).

### Анализ параметров эффективности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3*

Результаты сравнительного анализа как исходной оценки тяжести психического состояния, так и его динамических изменений между геногруппами представлены в *табл. 2*.

Выявлено, что носители «дикий» аллели *CYP3A5\*1* (GA + AA) отличались меньшей выраженностью оппозиционно-вызывающего поведения по шкале CGI-S (3 [3; 4] vs. 4 [3; 4] баллов;  $p = 0,040$ ) на момент включения в исследование. При этом носители *CYP3A5\*1* (GA + AA) демонстрировали на 5-е сут. менее выраженное улучшение по сравнению с носителями генотипа GG согласно шкале CGI-I (4 [3; 4] vs. 3 [3; 4] баллов;  $p = 0,026$ ).

### Анализ параметров безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3*

Результаты сравнительного анализа безопасности фармакотерапии между геногруппами при помощи шкал UKU SERS и SAS представлены в *табл. 3*.

У носителей полиморфного варианта *CYP3A4\*22* (генотип CT) общий балл подшкалы UKU «Психические нарушения» на 5-й день был в среднем достоверно выше, чем у гомозигот CC (1 [0,25; 2] vs 0 [0; 1] соответственно,  $p = 0,026$ ). Также выше был общий балл подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-й день (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] соответственно,  $p = 0,023$ ).

Поскольку было выявлено, что носителям *CYP3A4\*22* чаще назначали нормотимик, мы провели дополнительный анализ. Было установлено, что факт назначения нормотимика пациентам не ассоциировался с баллом подшкалы UKU «Психические нарушения» на 5-е сут. ( $p = 0,113$ ) и подшкалы UKU «Прочие НР» на 14-е сут. ( $p = 0,162$ ).

<sup>1</sup> Hardy-Weinberg Equilibrium Online Calculator. Available at: <https://www.had2know.org/academics/hardy-weinberg-equilibrium-calculator-2-alleles.html>.

- **Таблица 1.** Клинические и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование. Сопоставление подгрупп пациентов в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3*
- **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients enrolled in the study. A comparative analysis of patient subgroups depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4\*22* and *CYP3A5\*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Возраст	10 [9; 11]	10 [9; 11]	10,5 [9; 11]	0,778	10 [9; 11]	9,5 [9; 10]	0,083
Рост (м)	144 [137,25; 149,75]	144 [138; 149,75]	142,5 [136; 152,75]	0,970	144 [137,75; 150]	141 [130,5; 148,5]	0,380
Вес на момент включения (кг)	37 [31,63; 42,75]	37 [31,125; 42,75]	35,5 [33,25; 44,5]	0,976	37 [31,875; 43,25]	37,5 [25,5; 41,25]	0,395
ИМТ на момент включения	17,9 [16; 20,15]	17,9 [16,025; 19,95]	18,4 [15,525; 21,6]	0,784	17,9 [16; 20,95]	17,4 [15,125; 19,35]	0,498
ИМТ на 14-е сут.	17,9 [16,43; 19,8]	17,9 [16,425; 19,875]	18,65 [16; 21,1]	0,631	17,9 [16,475]	17,9 [15,525; 19,625]	0,581
Доза антипсихотиков на 1–2-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	50 [50; 100]	50 [50; 100]	50 [24; 100]	0,374	50 [48; 100]	93 [50; 100]	0,397
Доза антипсихотиков на 5-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	100 [150; 89,25]	100 [97; 150]	80 [30,5; 137,5]	0,156	100 [86,25; 150]	112 [87; 162,5]	0,693
Доза антипсихотиков на 14-й день (хлорпромазиновый эквивалент, мг/сут)	147 [100; 200]	147 [100; 200]	125 [66; 187,5]	0,376	120 [100; 200]	196 [150; 200]	0,108
Возраст появления симптомов расстройства поведения (лет)	9 [8; 10,75]	9 [8; 11]	9 [7,25; 9,75]	0,527	9 [8; 11]	9 [7; 10]	0,307
Общее количество госпитализаций (включая настоящую)	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [1; 1,75]	0,767	1 [1; 2]	1 [1; 2,25]	0,674
Длительность расстройств поведения до начала включения в исследование (мес)	3 [2; 6]	3 [2; 8,75]	2 [1; 3,75]	0,077	3 [2; 6]	3 [2; 15]	0,569
Основной антипсихотик:	-	-	-	-	-	-	-
Рisperидон	55 (65,5%)	50 (65,8%)	5 (62,5%)	0,978	48 (64,9%)	7 (70%)	0,984
Галоперидол	2 (2,4%)	2 (2,6%)	0		2 (2,7%)	0	
Арипипразол	1 (1,2%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0	
Перициазин	22 (26,2%)	19 (25%)	3 (37,5%)		19 (25,7%)	3 (30%)	
Тиоридазин	1 (1%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0,0	
Хлорпромазин	2 (2,4%)	2 (2,6%)	0		2 (2,7%)	0,0	
Левомепромазин	1 (1,2%)	1 (1,3%)	0		1 (1,4%)	0,0	
Прием нормотимика	13 (15,5%)	9 (11,8%)	4 (50%)	0,005	10 (13,5%)	3 (30%)	0,176
Прием антидепрессанта	7 (8,3%)	5 (6,6%)	2 (25%)	0,073	6 (8,1%)	1 (10%)	0,839
Прием корректора ЭПС	21 (25%)	21 (27,6%)	0	0,086	19 (25,7%)	2 (20%)	0,697

Примечания. ИМТ – индекс массы тела; ЭПС – экстрапирамидные симптомы.

У носителей «дикий» аллели *CYP3A5\*1* (генотипы GA + AA) балл по шкале SAS на 5-е сут. был в среднем достоверно выше, чем у носителей гомозиготной (GG) формы (0 [0; 1] vs 0 [0; 0] соответственно,  $p = 0,019$ ).

Помимо значения общего балла шкал оценки НР был проведен анализ частоты встречаемости отдельных жалоб пациентов. Выявлено, что на 5-е сут. носители полиморфного варианта *CYP3A4\*22* чаще жаловались на астению, слабость и повышенную утомляемость по сравнению с гомозиготами CC (50 vs. 14,5%;  $p = 0,013$ ). Наблюдались и другие достоверные различия по частоте встречаемости НР между геногруппами, но ввиду малочисленности

носителей полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и «дикий» аллели *CYP3A5\*1* мы расцениваем находки случайными, несмотря на формальное наличие статистической значимости различий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании нами обнаружены достоверные ассоциации между носительством полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* и параметрами эффективности и безопасности антипсихотиков у детей с расстройствами поведения. Наше исследование является

● **Таблица 2.** Результаты оценки эффективности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3*

● **Table 2.** Results of the efficacy assessment of pharmacotherapy depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4\*22* and *CYP3A5\*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Балл CGAS на 1-е сут.	6 [6; 7]	6 [6; 7]	7 [6; 7]	0,157	6 [6; 7]	6 [6; 7]	0,589
Балл CGAS на 5-е сут.	7 [6; 7]	7 [6; 7]	7 [7; 7]	0,359	7 [6; 7]	7 [6; 7]	0,365
Балл CGAS на 14-е сут.	7 [7; 7]	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,898	7 [7; 7]	7 [7; 7]	0,472
Балл CGI-S на 1-е сут.	4 [3; 4]	4 [3; 4]	4 [3,25; 4]	0,523	4 [3; 4]	3 [3; 4]	0,040
Балл CGI-S на 5-е сут.	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,782	3 [3; 3]	3 [3; 3,25]	0,814
Балл CGI-S на 14-е сут.	3 [2; 3]	3 [2; 3]	3 [2,25; 3]	0,809	3 [2; 3]	3 [2; 3]	0,550
Балл CGI-I на 5-е сут.	3 [3; 4]	3 [3; 4]	3 [3; 3,75]	0,575	3 [3; 4]	4 [3; 4]	0,026
Балл CGI-I на 14-е сут.	3 [3; 3]	3 [3; 3]	3 [3; 3]	0,620	3 [3; 3]	3 [3; 4]	0,374
Тест Коннора, общий балл	28 [24; 35]	28 [24; 35]	25,5 [21,25; 34,25]	0,239	28 [24; 35,5]	26 [20,75; 33,75]	0,183

Примечания. CGAS – Child global assessment scale; CGI-S – Clinical Global Impression – Severity; CGI-I – Clinical Global Impression – Improvement.

● **Таблица 3.** Результаты оценки безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3*

● **Table 3.** Results of the safety assessment of pharmacotherapy depending on the carriage of polymorphic variants in *CYP3A4\*22* and *CYP3A5\*3* genes

Переменная	Все (n = 84)	<i>CYP3A4*22</i>		P	<i>CYP3A5*3</i>		P
		CC (n = 76)	CT (n = 8)		GG (n = 74)	GA + AA (n = 10)	
Подшкала UKU «Психические нарушения», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0,25; 2]	0,026	0 [0; 1]	0 [0; 0,25]	0,147
Подшкала UKU «Неврологические нарушения», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,958	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,493
Подшкала UKU «Нарушения вегетативной нервной системы», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,984	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,348
Подшкала UKU «Прочие НР», общий балл на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,246	0 [0; 0]	0 [0; 0,25]	0,508
Шкала UKU, общий балл на 5-е сут.	1 [0; 2]	1 [0; 2]	1 [1; 3,75]	0,107	1 [0; 2]	0,5 [0; 1,25]	0,390
Балл шкалы SAS на 5-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,338	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,019
Подшкала UKU «Психические нарушения», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,118	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,133
Подшкала UKU «Неврологические нарушения», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,547	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,349
Подшкала UKU «Нарушения вегетативной нервной системы», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0,75]	0,440	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,132
Подшкала UKU «Прочие НР», общий балл на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 1]	0,023	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,215
Шкала UKU, общий балл на 14 сутки	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,5 [0; 2,75]	0,162	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0,080
Балл шкалы SAS на 14-е сут.	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,410	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,396

Примечания. UKU SERS – UKU side effects rating scale; SAS – Simpson-Angus scale; НР – нежелательные реакции.

важным по причине включения пациентов с определенной нозологией, поскольку ранее фармакогенетические исследования антипсихотиков с генотипированием полиморфных вариантов *CYP3A4/5* у детей с расстройствами поведения не проводились.

Среди европеоидов полиморфный вариант *CYP3A4\*22* и «дикая» аллель *CYP3A5\*1* встречаются нечасто, но все же требуют изучения в аспекте персонализации психофармакотерапии. В нашей выборке частота встречаемости

полиморфных вариантов была 9,5% (*CYP3A5\*22*) и 11,9% (*CYP3A5\*1*), что соотносится с проведенными ранее российскими исследованиями Д.В. Иващенко, К.А. Рыжиковой, Ж.А. Созаевой, М.С. Застрожина, Е.А. Гришиной, А.Д. Агузарова и др. 2017 г. [19].

Нами выявлены значимые отличия психометрических шкал оценки тяжести состояния (CGI-S) и степени улучшения (CGI-I) между носителями *CYP3A5\*3*. Показано, что хотя носители *CYP3A5\*1* (аллель А) исходно тяжелее согласно

баллу CGI-S, у них меньше выражено улучшение на 5-е сут. наблюдения (4 балла согласно CGI-I означает «отсутствие изменений в состоянии»). Следовательно, мы не можем говорить о несопоставимости генотипов: даже при большей исходной тяжести расстройств поведения, шкала CGI-I оценила бы динамику при ее наличии. Можно объяснить это тем, что носители *CYP3A5\*1* активнее метаболизируют антипсихотики, и тем самым снижается эффективность фармакотерапии. Разумеется, у нас нет данных об активности изофермента *CYP2D6*, который тоже мог влиять на метаболизм антипсихотиков, также мы не измеряли плазменную концентрацию препаратов. Различия в исходной тяжести расстройств поведения между генотипами *CYP3A5* никак не могут быть объяснены нами с рациональных позиций.

Анализ безопасности фармакотерапии в зависимости от носительства *CYP3A4\*22* продемонстрировал ожидаемые результаты. Носители *CYP3A4\*22* чаще жаловались на НР со стороны психики на 5-е сут. и на «Прочие НР» на 14-е сут. согласно шкале UKU SERS. Также на 5-е сут. носители *CYP3A4\*22* чаще отмечали астению и слабость согласно опросу исследователя. Носительство *CYP3A4\*22* замедляет метаболизм субстратов изофермента, может привести к повышению плазменной концентрации и таким образом – к худшей переносимости.

Напротив, для *CYP3A5\*3* получены парадоксальные результаты. У носителей активной аллели *CYP3A5\*1* чаще проявлялись экстрапирамидные симптомы согласно шкале Симпсона – Ангуса. Носительство *CYP3A5\*1* запускает альтернативный путь метаболизма, ускоряет его, таким образом – маловероятно ухудшение переносимости фармакотерапии [12]. С другой стороны, одновременно уменьшается роль изофермента *CYP3A4*, что может привести к фактическому замедлению метаболизма антипсихотиков. Есть также вероятность, что к НР приводит активный метаболит антипсихотика, концентрация которого возрастает из-за активации *CYP3A5*. Но данные гипотезы не могут быть точно проверены без измерения концентрации антипсихотиков и их метаболитов в крови.

К настоящему моменту проведено достаточно много фармакогенетических исследований антипсихотиков [11, 30, 31]. Но несмотря на их многочисленность, всегда следует делать поправку на выборку: диагноз включенных пациентов, принимаемый препарат и дозировка, а также способы оценки безопасности фармакотерапии. Препараты и дозировки при терапии расстройств поведения существенно отличаются [32]. Нами не было обнаружено других исследований ассоциаций полиморфных вариантов *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* с эффективностью и безопасностью антипсихотиков у детей с расстройствами поведения.

**Ограничения.** В рамках исследования не проведено генотипирование полиморфных вариантов *CYP2D6*, *CYP1A2*, которые также могут влиять на исходы фармакотерапии. В исследовании не измерялась концентрация антипсихотиков в крови, мы полагались исключительно на клиническую оценку эффективности и безопасности. Пациенты получали разные антипсихотики, что мы корректировали путем пересчета дозировок в хлорпромазиновые эквиваленты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4\*22* и *CYP3A5\*3* с параметрами безопасности антипсихотиков у детей с расстройствами поведения. Выявлено, что носители «дикой» аллели *CYP3A5\*1* хуже отвечали на фармакотерапию расстройств поведения через 5 сут. Установлены значимые ассоциации носительства *CYP3A4\*22* с худшей переносимостью фармакотерапии.

Настоящее исследование является предварительным, планируется дальнейшее увеличение выборки пациентов. Важно изучать роль полиморфных вариантов генов *CYP3A4* и *CYP3A5* для прогнозирования эффективности и безопасности антипсихотиков. Данные биомаркеры являются перспективными, но на сегодня изучены явно недостаточно. 

Поступила / Received 15.05.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.06.2025

Принята в печать / Accepted 09.06.2025

## Список литературы / References

- van Westrhenen R, Aitchison KJ, Ingelman-Sundberg M, Jukić MM. Pharmacogenomics of Antidepressant and Antipsychotic Treatment: How Far Have We Got and Where Are We Going? *Front Psychiatry*. 2020;11:94. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00094>.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2011;65(1):3–19. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2010.02168.x>.
- Pringsheim T, Hirsch L, Gardner D, Gorman DA. The pharmacological management of oppositional behaviour, conduct problems, and aggression in children and adolescents with attention-deficit hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder: a systematic review and meta-analysis. Part 2: antipsychotics and traditional mood stabilizers. *Can J Psychiatry*. 2015;60(2):52–61. <https://doi.org/10.1177/070674371506000203>.
- Chen W, Cepoiu-Martin M, Stang A, Duncan D, Symonds C, Cooke L, Pringsheim T. Antipsychotic Prescribing and Safety Monitoring Practices in Children and Youth: A Population-Based Study in Alberta, Canada. *Clin Drug Investig*. 2018;38(5):449–455. <https://doi.org/10.1007/s40261-018-0626-4>.
- Khan S, Down J, Aouira N, Bor W, Haywood A, Littlewood R et al. Current pharmacotherapy options for conduct disorders in adolescents and children. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(5):571–583. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1561862>.
- Minjon L, van den Ban E, de Jong E, Souverein PC, Egberts TCG, Heerdink ER. Reported Adverse Drug Reactions in Children and Adolescents Treated with Antipsychotics. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2019;29(2):124–132. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0139>.
- Dibonaventura M, Gabriel S, Dupclay L, Gupta S, Kim E. A patient perspective of the impact of medication side effects on adherence: results of a cross-sectional nationwide survey of patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2012;12:20. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-20>.
- Bai Y, Liu T, Xu A, Yang H, Gao K. Comparison of common side effects from mood stabilizers and antipsychotics between pediatric and adult patients with bipolar disorder: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;18(8):703–717. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1632832>.
- Stafford MR, Mayo-Wilson E, Loucas CE, James A, Hollis C, Birchwood M, Kendall T. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(2):e0117166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117166>.
- Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic

- variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
11. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(3):278–285. <https://doi.org/10.1038/S41431-023-01347-3>.
  12. Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–348. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.129>.
  13. Wang D, Guo Y, Wrighton SA, Cooke GE, Sadee W. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(4):274–286. <https://doi.org/10.1038/TPJ.2010.28>.
  14. van der Weide K, van der Weide J. The influence of the CYP3A4\*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(2):256–260. <https://doi.org/10.1097/JCP.000000000000070>.
  15. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007>.
  16. Ragia G, Dahl M-L, Manolopoulos V. Influence of CYP3A5 polymorphism on the pharmacokinetics of psychiatric drugs. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):227–236. <https://doi.org/10.2174/1389200217666151210125831>.
  17. Иващенко ДВ, Терещенко ОВ, Смирнов ВВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Пименова ЮА, и др. Ассоциация полиморфизма гена CYP3A4\*22 с безопасностью феназепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2018;(2):4–11. <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10001>.
  18. Ivashchenko DV, Tereshchenko OV, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, Pimenova YuA et al. Associations of CYP3A4\*22 polymorphism with phenazepam's safety in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Farmakogenetika i Farmakogenomika.* 2018;(2):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2588-0527-2018-10001>.
  19. Zastrozhin MS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Smirnov VV, Savchenko LM, Bryun EA, Sychev DA. The influence of CYP3A5 polymorphisms on haloperidol treatment in patients with alcohol addiction. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2017;11:1–5. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S144503>.
  20. Иващенко ДВ, Рыжикова КА, Созаева ЖА, Застрожин МС, Гришина ЕА, Агузаров АД и др. Изучение ассоциации полиморфизма гена CYP3A5 rs776746 с безопасностью феназепам у пациентов с синдромом отмены алкоголя. *Наркология.* 2017;16(3):36–47. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yppshwn>.
  21. Ivashchenko DV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZhA, Zastrozhin MS, Grishina EA, Aguzarov AD et al. Biological aspects of narcolepsy associations of CYP3A5 rs776746 genetic polymorphism with phenazepam safety in patients which suffers from alcohol withdrawal syndrome. *Narkologiya.* 2017;16(3):36–47. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yppshwn>.
  22. Skryabin VY, Franck J, Lauschke VM, Zastrozhin MS, Shipitsyn VV, Bryun EA, Sychev DA. CYP3A4\*22 and CYP3A5\*3 impact efficacy and safety of diazepam in patients with alcohol withdrawal syndrome. *Nord J Psychiatry.* 2023;77(1):73–76. <https://doi.org/10.1080/08039488.2022.2065531>.
  23. Zastrozhin MS, Skryabin VY, Smirnov VV, Petukhov AE, Pankratenko EP, Zastrozhina AK et al. Effects of plasma concentration of micro-RNA Mir-27b and CYP3A4\*22 on equilibrium concentration of alprazolam in patients with anxiety disorders comorbid with alcohol use disorder. *Gene.* 2020;739:144513. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144513>.
  24. Застрожин МС, Гришина ЕА, Рыжикова КА, Скрыбин ВЮ, Санникова НВ, Апенышева АВ и др. Влияние полиморфизма гена CYP3A4 на профиль эффективности и безопасности мirtазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью. *Наркология.* 2019;18(11):36–41. Режим доступа: <https://elibrary.ru/bfppmmi>.
  25. Zastrozhin MS, Grishina EA, Ryzhikova KA, Skryabin VY, Sannikova NV, Apenysheva AV et al. The impact of polymorphisms CYP3A4 on the efficacy and safety mirtazapine in patients with depressive disorder with comorbid alcoholism. *Narkologiya.* 2019;18(11):36–41. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/bfppmmi>.
  26. Застрожин МС, Сычев ДА, Гришина ЕА, Рыжикова КА, Калле ЕГ, Марков ДД и др. Влияние полиморфизма гена CYP3A5 на профиль эффективности и безопасности галоперидола у пациентов, страдающих алкогольный зависимостью. *Наркология.* 2016;15(12):42–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/xhfofnn>.
  27. Zastrozhin MS, Sychev DA, Grishina EA, Ryzhikova KA, Kalle EG, Markov DD et al. The effect on polymorphism of gene CYP3A5 on efficacy and safety of haloperidol in patients with alcohol addiction. *Narkologiya.* 2016;15(12):42–46. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/xhfofnn>.
  28. Shaffer D, Gould MS, Brasic J, Ambrosini P, Fisher P, Bird H, Aluwahlia S. A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40(11):1228–1231. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>.
  29. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry.* 2007;4:28–37. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526405/>.
  30. Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1998;26(4):257–268. <https://doi.org/10.1023/A:1022602400621>.
  31. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1987;334:1–100. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb10566.x>.
  32. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11–19. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1970.tb02066.x>.
  33. Gardner KN, Bostwick JR. Antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(21):1872–1879. <https://doi.org/10.2146/ajhp110559>.
  34. Zhang L, Brown SJ, Shan Y, Lee AM, Allen JD, Eum S et al. CYP2D6 Genetic Polymorphisms and Risperidone Pharmacokinetics: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):632–647. <https://doi.org/10.1002/phar.2434>.
  35. Maruf AA, Stein K, Arnold PD, Aitchison KJ, Müller DJ, Bousman C. CYP2D6 and Antipsychotic Treatment Outcomes in Children and Youth: A Systematic Review. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2020;31(1):33–45. <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0093>.
  36. Onishi Y, Mikami K, Kimoto K, Watanabe N, Takahashi Y, Akama F et al. Second-Generation Antipsychotic Drugs for Children and Adolescents. *J Nippon Med Sch.* 2021;88(1):10–16. [https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021\\_88-108](https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2021_88-108).

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.В. Иващенко, М.Д. Че, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев  
 Концепция и дизайн исследования – Д.В. Иващенко, М.Д. Че, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев  
 Написание текста – Д.В. Иващенко, М.Д. Че  
 Сбор и обработка материала – М.Д. Че, С.А. Тучкова, А.В. Шубин, Р.В. Кондратьева, П.В. Шиманов  
 Обзор литературы – М.Д. Че  
 Анализ материала – М.Д. Че, С.А. Тучкова, Н.П. Денисенко, Ф.Р. Айсин  
 Статистическая обработка – М.Д. Че, Б.Р. Грагянц  
 Редактирование – Д.В. Иващенко, К.Б. Мирзаев, Ю.С. Шевченко, Д.А. Сычев  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Д.В. Иващенко

### Contribution of authors:

Concept of the article – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev  
 Study concept and design – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev  
 Text development – Dmitry V. Ivashchenko, Mikhail D. Che  
 Collection and processing of material – Mikhail D. Che, Svetlana Tuchkova, Artem V. Shubin, Rimma V. Kondrateva, Pavel V. Shimanov  
 Literature review – Mikhail D. Che  
 Material analysis – Mikhail D. Che, Farid R. Aysin, Svetlana Tuchkova, Natalia P. Denisenko  
 Statistical processing – Mikhail D. Che, Boris R. Gragyants  
 Editing – Dmitry V. Ivashchenko, Karin B. Mirzaev, Yuriy S. Shevchenko, Dmitry A. Sychev  
 Approval of the final version of the article – Dmitry V. Ivashchenko

**Информация об авторах:**

**Ивашченко Дмитрий Владимирович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой детской психиатрии и психотерапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>; [dvi1991@yandex.ru](mailto:dvi1991@yandex.ru)

**Че Михаил Денович**, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0009-0007-3949-5329>; [1307911@gmail.com](mailto:1307911@gmail.com)

**Шиманов Павел Викторович**, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>; [meroving83@mail.ru](mailto:meroving83@mail.ru)

**Кондратьева Римма Викторовна**, врач-психиатр, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0002-9576-8447>; [rimmakondratewa@gmail.com](mailto:rimmakondratewa@gmail.com)

**Шубин Артем Владимирович**, врач-психиатр, заведующий отделением, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0009-0009-2963-8052>; [temkto@gmail.com](mailto:temkto@gmail.com)

**Айсин Фарид Рафаэлевич**, врач – клинический фармаколог, Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков имени Г.Е. Сухаревой; 119334, Москва, 5-й Донской проезд, д. 21А; <https://orcid.org/0000-0003-1145-1600>; [aysinf@yandex.ru](mailto:aysinf@yandex.ru)

**Грагянц Борис Раджевич**, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0007-4074-3983>; [mr.borisgr@gmail.com](mailto:mr.borisgr@gmail.com)

**Тучкова Светлана Николаевна**, младший научный сотрудник Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com)

**Денисенко Наталья Павловна**, к.м.н., доцент, заместитель директора Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины, доцент кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; [natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com)

**Мирзаев Карин Бадавиевич**, д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновациям, директор Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины; профессор кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; [karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

**Шевченко Юрий Степанович**, д.м.н., профессор, профессор кафедры детской психиатрии и психотерапии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9871-8704>

**Сычев Дмитрий Алексеевич**, академик РАН, профессор РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б.Е. Вотчала, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; [dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:dmitry.alex.sychev@gmail.com)

**Information about the authors:**

**Dmitriy V. Ivashchenko**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2295-7167>; [dvi1991@yandex.ru](mailto:dvi1991@yandex.ru)

**Mikhail D. Che**, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-3949-5329>; [1307911@gmail.com](mailto:1307911@gmail.com)

**Pavel V. Shimanov**, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9050-4776>; [meroving83@mail.ru](mailto:meroving83@mail.ru)

**Rimma V. Kondratyeva**, Psychiatrist, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9576-8447>; [rimmakondratewa@gmail.com](mailto:rimmakondratewa@gmail.com)

**Artem V. Shubin**, Psychiatrist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-2963-8052>; [temkto@gmail.com](mailto:temkto@gmail.com)

**Farid R. Aysin**, Clinical Pharmacologist, Head of Department, Sukhareva Scientific-Practical Children's and Adolescents Mental Health Center; 21A, 5<sup>th</sup> Donskoy Proezd, Moscow, 119334, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1145-1600>; [aysinf@yandex.ru](mailto:aysinf@yandex.ru)

**Boris R. Gragyants**, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-4074-3983>; [mr.borisgr@gmail.com](mailto:mr.borisgr@gmail.com)

**Svetlana N. Tuchkova**, Junior Research Fellow, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-2744-2752>; [svetlana.tuch1998@gmail.com](mailto:svetlana.tuch1998@gmail.com)

**Natalia P. Denisenko**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3278-5941>; [natalypilipenko3990@gmail.com](mailto:natalypilipenko3990@gmail.com)

**Karin B. Mirzaev**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Vice-Rector for Science and Innovations, Director, Research Institute of Molecular and Personalized Medicine, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9307-4994>; [karin05doc@yandex.ru](mailto:karin05doc@yandex.ru)

**Yuriy S. Shevchenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Child Psychiatry and Psychotherapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9871-8704>

**Dmitry A. Sychev**, Academic RAS, Professor RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after B.E. Votchal, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; [dmitry.alex.sychev@gmail.com](mailto:dmitry.alex.sychev@gmail.com)

# Дифференциальная диагностика нарушений сердечного ритма у больных коклюшем детей первого года жизни

**С.Н. Чупрова**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5661-3389>, [svetlana\\_ch\\_70@mail.ru](mailto:svetlana_ch_70@mail.ru)

**И.В. Бабаченко**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>, [babachenko-doc@mail.ru](mailto:babachenko-doc@mail.ru)

**Е.В. Воронцова**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3911-5617>, [noctiflorum@gmail.com](mailto:noctiflorum@gmail.com)

<sup>1</sup> Федеральное научно-клиническое учреждение здравоохранения «Федеральный центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства»; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9

<sup>2</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

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

## Резюме

**Введение.** Нарушения сердечного ритма ранее не рассматривались в качестве осложнений коклюша. Актуальность исследования обусловлена необходимостью совершенствования тактики ведения больных коклюшем детей грудного возраста, имеющих наиболее тяжелое течение заболевания, с учетом выявленных аритмий, а также недостаточностью данной проблемы.

**Цель.** Разработать алгоритм дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца у больных коклюшем детей первого года жизни для определения тактики их лечения и последующего наблюдения с учетом предполагаемого патогенеза аритмий.

**Материалы и методы.** В исследование были включены дети грудного возраста (n = 56) с коклюшем, госпитализированные в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России. Используя функциональные методы диагностики в кардиологии, результаты суточной записи с мониторов отделения реанимации и интенсивной терапии, мы впервые сопоставили ритм сердца с эпизодами нарушения ритма дыхания на фоне данного заболевания.

**Результаты.** У 83,9% больных коклюшем параметры электрокардиограммы (ЭКГ) соответствовали возрастной норме. Апноэ на фоне спазматического кашля было зарегистрировано у 23 детей (41,1%) и сопровождалось десатурацией и брадикардией. При анализе данных холтеровского мониторирования ЭКГ во время апноэ у всех детей выявлялись синусовая брадикардия, эпизоды замещающего предсердного ритма, экстрасистолия (суправентрикулярная, желудочковая – в 35,7 и 26,8% случаев соответственно). У 5 больных (8,93%) была зарегистрирована остановка синусового узла с максимальной паузой ритма 3020 миллисекунд. Вне эпизодов задержки дыхания патологические аритмии не регистрировались. Мы предположили связь асистолии на фоне апноэ с парасимпатической гиперактивностью, повышенной чувствительностью сердца к вагусным влияниям.

**Выводы.** Выявление и проведение дифференциальной диагностики аритмий у больных коклюшем детей первого года жизни является важным в определении тактики их лечения и последующего наблюдения. Необходимы дальнейшие исследования по изучению данной проблемы.

**Ключевые слова:** коклюш, дети первого года жизни, нарушения сердечного ритма, апноэ, критическая брадикардия, асистолия

**Для цитирования:** Чупрова СН, Бабаченко ИВ, Воронцова ЕВ. Дифференциальная диагностика нарушений сердечного ритма у больных коклюшем детей первого года жизни. *Медицинский совет.* 2025;19(11):262–269. <https://doi.org/10.21518/ms2025-267>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Differential diagnosis of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough

**Svetlana N. Chuprova**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5661-3389>, [svetlana\\_ch\\_70@mail.ru](mailto:svetlana_ch_70@mail.ru)

**Irina V. Babachenko**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>, [babachenko-doc@mail.ru](mailto:babachenko-doc@mail.ru)

**Ekaterina V. Vorontsova**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-3911-5617>, [noctiflorum@gmail.com](mailto:noctiflorum@gmail.com)

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia

<sup>2</sup> North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>3</sup> St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

## Abstract

**Introduction.** Cardiac arrhythmias have not been considered as complications of whooping cough so far. The relevance of the study is conditioned by the need to improve the tactics of management of infants with whooping cough, having the most severe course of the disease, taking into account the identified arrhythmias, as well as the lack of study of this problem.

**Aim.** To develop an algorithm for the differential diagnosis of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough to determine the tactics of their treatment and follow-up, taking into account the presumed pathogenesis of arrhythmias.

**Materials and methods.** The study included infants (n = 56; 55.4% – male) infants with whooping cough hospitalized in the intensive care unit of Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases. Using functional methods of diagnostics in cardiology and results of 24-hour recording from the intensive care unit monitors we have for the first time compared the heart rhythm with episodes of respiratory rhythm disturbance affected by this disease.

**Results.** In 83.9% of patients with whooping cough, the ECG parameters were normal. Apnea due to spasmodic coughing was observed in 23 children (41.1%) and was accompanied by desaturation and bradycardia. According to Holter ECG monitoring, all children had sinus bradycardia, atrial rhythm episodes, and extrasystoles. Five patients (8.93%) had sinus arrest with a maximum rhythm pause of 3020 milliseconds. No pathological arrhythmias were detected in the absence of respiratory rhythm disturbance. We suggested a connection between asystole and apnea with parasympathetic hyperactivity, increased sensitivity of the heart to vagal influences, and identified two main groups of patients with whooping cough based on the possible pathogenesis of cardiac arrhythmias.

**Conclusions.** The identification and differential diagnosis of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough is important in determining their treatment and follow-up. Further research is needed to study this issue.

**Keywords:** whooping cough, infants, cardiac arrhythmias, apnea, critical bradycardia, asystole

**For citation:** Chuprova SN, Babachenko IV, Vorontsova EV. Differential diagnosis of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(11):262–269. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-267>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все больше появляется научных исследований, посвященных изучению патологии сердечно-сосудистой системы при различных инфекционных заболеваниях. В основном они связаны с изучением различных аспектов кардиальных изменений (включая аритмогенные эффекты), обусловленных COVID-19, как у взрослых [1–4], так и у детей [5–7]. Кроме SARS-CoV-2, существует множество других инфекционных агентов, способных вызывать нарушения сердечного ритма и проводимости. Аритмии описаны при заболеваниях, вызванных РНК- (вирусы Денге, Чикунгунья, Зика, SARS-CoV-2, Коксаки В, гриппа А, краснухи, иммунодефицита человека) и ДНК-содержащими вирусами (аденовирус, вирус герпеса 6-го типа, парвовирус В19, вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирус Эпштейна – Барр, вирус ветряной оспы) [8]. Согласно данным P.Y. Lee et al., среди описанных инфекционных больных с нарушениями сердечного ритма и проводимости синусовая тахикардия наиболее часто регистрировалась при COVID-19 (39,9%); атриовентрикулярные блокады (АВ-блокады) – при герпесвирусной инфекции 6-го типа (АВ-блокада II степени, Мобитц 2 – 33,3%) и лихорадке Чикунгунья (АВ-блокада I степени – 19%). Желудочковая тахикардия встречалась при Эпштейна – Барр-вирусной инфекции (100%), герпесвирусной инфекции 6-го типа (33,3%), болезни Зика (31,3%), COVID-19 (15,5%). Частая желудочковая экстрасистолия описана при лихорадке Денге (31,4%); фибрилляция желудочков – при гриппе А (26,6%) [8]. Суправентрикулярные аритмии выявляли в форме фибрилляции предсердий при лихорадке Зика (43,8%), при гриппе А (18%); суправентрикулярные тахикардии – при гриппе А (13,3%). U. Manchandani et al. продемонстрировал редкий случай асистолии у молодого пациента без структурной патологии сердца на фоне легкой формы COVID-19, потребовавшей имплантации кардиостимулятора [9].

Предполагаемые механизмы аритмогенеза могут отличаться при различных инфекциях. Например, аденовирус оказывает прямое цитопатогенное действие на кардиомиоциты, проникая в клетку путем связывания с коксаки-аденовирусным рецептором (CAR) и интегринами  $\alpha\beta3$  и  $\alpha\beta5$ ; негативно влияет на ионные каналы, что приводит к изменениям сердечной проводимости и, как следствие, аритмиям [8]. Другие потенциально кардиотропные вирусы могут иметь иные клетки-мишени: парвовирус В19 определяется на клетках эндотелия сосудов сердца; SARS-CoV-2 связывается с рецепторами АПФ2, расположенными на клеточной мембране миокарда, в результате чего происходит подавление регуляции АПФ2, накопление ангиотензина II, являющегося мощным вазоконстриктором, фактором повреждения эндотелия и дисфункции миокарда [10]. Причинами нарушений сердечного ритма у инфекционных больных также могут стать гипоксия, электролитные нарушения, аномальный иммунный ответ, побочные эффекты лекарственных препаратов, вегетативная дисфункция. Описаны аритмии (в т. ч. жизнеугрожающие) на фоне миокардита при вирусных и бактериальных инфекциях [11].

Несмотря на многочисленные публикации, освещающие причины нарушений ритма сердца и проводимости у инфекционных больных, исследования, посвященные изучению связи аритмий с нарушениями ритма дыхания (включая апноэ) у детей, единичны.

Известны исследования по кардиореспираторному мониторингованию здоровых детей грудного возраста. В научной работе Н.А. Рыбалко с соавт. представили результаты обследования 140 здоровых детей (73 новорожденных, 67 детей первого года жизни), проведенного с использованием суточного холтеровского мониторинга ЭКГ (ХМ ЭКГ) с записью реопневмограммы [12]. Во время респираторных пауз зарегистрированы синусовая аритмия (56,3%), паузы ритма на фоне выраженной синусовой аритмии (18%), синусовая брадикардия с частотой

сердечных сокращений менее 100 уд/мин (15,4%), миграция водителя ритма по предсердиям (14,6%). У трех детей выявлены эпизоды остановки синусового узла с максимальной паузой ритма 1266 миллисекунды, которые авторами объяснены влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы на регуляцию сердечной деятельности. Несмотря на доказанный вклад парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в возникновение нарушений сердечного ритма во время респираторных событий, данное исследование посвящено здоровым детям.

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями с риском тяжелого течения (включая развитие апноэ), неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в т. ч. первого года жизни, являются коклюш и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция). Респираторно-синцитиальный вирус, в отличие от бактерии *B. pertussis*, тропен к миокарду и может являться причиной вирусного миокардита, жизнеугрожающих аритмий [13]. При РС-инфекции описаны случаи полной АВ-блокады, остановки синусового узла [14, 15]. А. Gavotto et al. сообщили о 3-летней девочке, поступившей в отделение интенсивной терапии после внезапной остановки сердца, произошедшей дома. На электрокардиограмме (ЭКГ) регистрировалась асистолия, длительные реанимационные мероприятия были безуспешными. С помощью полимеразной цепной реакции в обильном экссудативном перикардальном выпоте был обнаружен респираторно-синцитиальный вирус [16].

Среди кардиальных проявлений, ассоциированных с тяжелым течением коклюша и высокой летальностью (особенно у детей первых трех месяцев жизни), рассматриваются рефрактерная легочная гипертензия и кардиогенный шок [17–20]. Развитие легочной гипертензии связывают с выраженным лимфоцитарным лейкоцитозом, обусловленным действием коклюшного токсина. К. Winter et al. в своем исследовании показали четкую корреляцию между количеством лейкоцитов, превышающим  $30 \times 10^9/\text{л}$ , и повышенной смертностью у детей грудного возраста, больных коклюшем [21]. По данным J.T. Berger, при лейкоцитозе более  $50 \times 10^9/\text{л}$  риск смерти почти в десять раз выше, чем у пациентов с нормальным уровнем лейкоцитов в крови [22].

Исследования, посвященные анализу аритмий при коклюше, единичны и чаще носят описательный характер.

В единственной найденной публикации с представленным анализом аритмий у детей с тяжелым коклюшем J.T. Berger et al. показали связь аритмий (без указания на их характер) с летальностью в данной группе пациентов [22]. F.J. Caballero Mora et al. продемонстрировали клинический случай развития пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, частой предсердной экстрасистолии и неустойчивой желудочковой тахикардии (по данным ХМ ЭКГ) у ребенка 35-дневного возраста с коклюшем [23].

В представленных исследованиях не проводился анализ сердечного ритма во время задержки дыхания на фоне спастического кашля у детей с коклюшем, не

описан возможный патогенез аритмий при данном заболевании. Все вышеизложенное позволило определить актуальность и новизну исследования и сформулировать его цель.

**Цель** исследования – разработать алгоритм дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца у больных коклюшем детей первого года жизни для определения тактики их лечения и последующего наблюдения с учетом предполагаемого патогенеза аритмий.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены дети грудного возраста ( $n = 56$ ), госпитализированные в ОРИТ ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России с октября 2017 по апрель 2024 г. с диагнозом: «Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*».

**Критерии исключения:** ранее диагностированная кардиальная патология на момент госпитализации, отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (включая наследственные аритмии, случаи внезапной сердечной смерти). Оценка состояния сердечно-сосудистой системы проводилась с использованием инструментальных методов исследования: электрокардиографии (электрокардиограф мобильный ЭК1Т-05-АСК, Россия); трансторакальной эхокардиографии – ЭхоКГ (ультразвуковые приборы Philips EPIQ 5, Нидерланды; Mindray Bio-Medical Electronics Co., КНР); суточного холтеровского мониторирования ЭКГ (комплексы суточного мониторирования ЭКГ Миокард-Холтер-2, Поли-Спектр-СМ, Россия). Анализировались данные прикроватных мониторов в ОРИТ.

При анализе суточной записи с прикроватных мониторов ОРИТ оценивались параметры гемодинамики: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхания (ЧД), артериальное давление (АД), сатурация крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ).

Особое внимание уделялось наличию и продолжительности эпизодов апноэ, сопровождающихся десатурацией  $\leq 80\%$ ; развитием критической [24] брадикардии (ЧСС  $< 60$  уд/мин) и/или асистолии; другими нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Апноэ диагностировали при задержке дыхания более 20 сек или меньшей временной продолжительности (более 10 сек), но связанной с брадикардией (ЧСС ниже 2-го перцентиля возрастного распределения ЧСС) по монитору и десатурацией (менее 85%) [25, 26].

Выявленные нарушения ритма сердца и проводимости, по данным ХМ ЭКГ, сопоставляли с эпизодами задержки дыхания.

Статистический анализ данных осуществлялся с использованием программы IBM SPSS Statistics v. 27 (IBM, США). Применялись методы описательной статистики. Проверка на нормальность распределения проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При распределении, отличном от нормального, переменные описывались с помощью медианы (Me), интерквартильного размаха ( $Q_1$ – $Q_3$ ), для анализа использовались методы непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На момент госпитализации возраст больных составлял от 1 до 12 мес. (Ме 3 мес.; Q1-Q3: 2–6 мес.), из них 55,4% составляли мальчики, 44,6% – девочки.

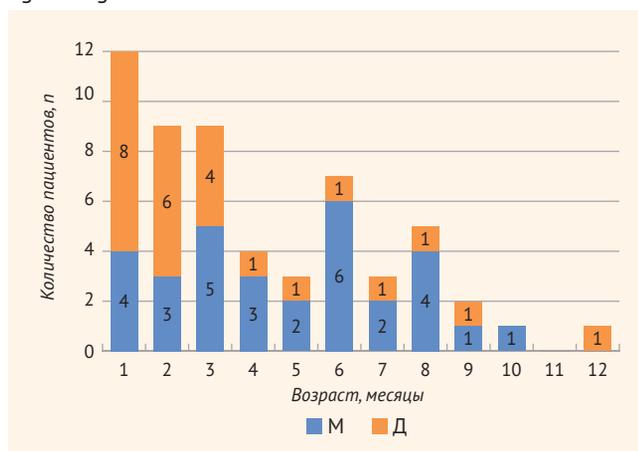
Распределение больных коклюшем детей, госпитализированных в ОРИТ, по возрасту и полу представлено на *рис. 1*.

Как следует из представленной диаграммы, наибольшее количество больных коклюшем, госпитализированных в ОРИТ, были дети первого месяца жизни (21,4%). Больше половины (53,6%) пациентов – дети в возрасте до 4 мес., что связано с наиболее тяжелым течением заболевания в этой возрастной группе. При анализе распределения по полу больных коклюшем первого года жизни выявлено незначительное преобладание мальчиков (55,4%), однако среди госпитализированных детей первых двух месяцев жизни девочек было больше (этот показатель был одинаковым и составил 66,7%).

По данным электрокардиографического исследования параметры ЭКГ соответствовали возрастной норме

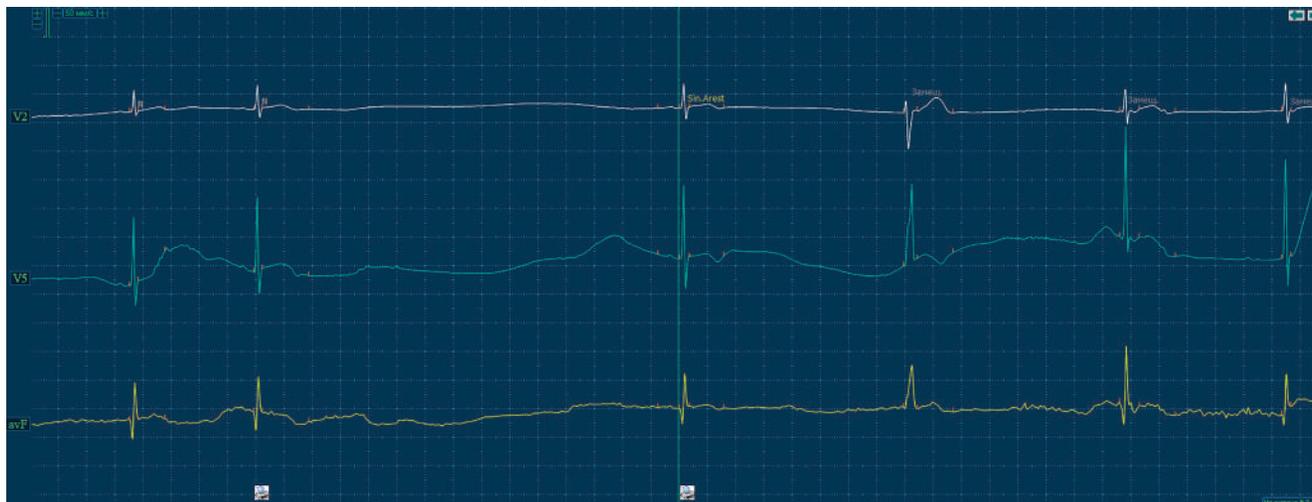
● **Рисунок 1.** Распределение больных коклюшем по возрасту и полу

● **Figure 1.** Distribution of patients with whooping cough by age and gender



● **Рисунок 2.** Асистолия у девочки 1 мес. с коклюшем

● **Figure 2.** Asystole in a 1-month-old girl with whooping cough



у 47 из 56 (83,9%) детей, у одного ребенка зарегистрирована умеренная (ЧСС ниже 5-го перцентиля) брадикардия, у 8 – умеренная синусовая тахикардия. При проведении трансторакальной эхокардиографии у 44,6% детей было диагностировано открытое овальное окно.

Эпизоды апноэ на фоне приступообразного кашля были зарегистрированы у 23 детей, больных коклюшем, что составило 41,1% (распределение по полу было равномерным) и сопровождалось десатурацией и брадикардией.

Критическая (ЧСС < 60 уд/мин) брадикардия (при проведении анализа записи с прикроватного монитора ОРИТ) была выявлена у 17,9% детей.

Опасность заключается в том, что в грудном возрасте желудочки сердца жесткие, и для увеличения сердечного выброса требуется повышение частоты сердечных сокращений. В условиях выраженной брадикардии сердечный выброс может не соответствовать потребности организма ребенка в кислороде, что приводит к анаэробной оксигенации и усугублению тканевой гипоксии, уже имеющейся при коклюше [27].

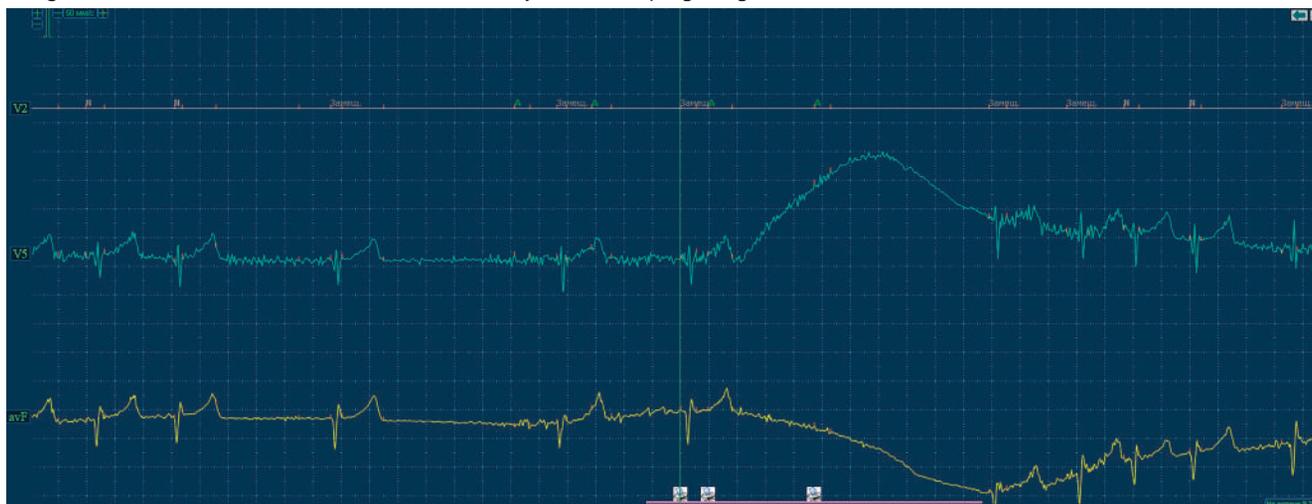
С целью анализа сердечного ритма во время апноэ проводилось суточное ХМ ЭКГ. По данным исследования, во время апноэ регистрировались следующие аритмии: брадикардия, замещающий предсердный ритм (в 100% случаев); экстрасистолия (суправентрикулярная и желудочковая – в 35,7 и 26,8% случаев соответственно).

Остановка синусового узла была выявлена у 5 детей (8,93%), у 2 из них (1 и 8 мес.) паузы ритма были 3020 мсек (асистолия, *рис. 2*) и 2058 мсек (остановка синусового узла, *рис. 3*).

У детей с апноэ, сопровождающимся критической брадикардией и остановкой синусового узла, определяющих тяжесть коклюша, в общеклиническом анализе крови лейкоцитоз не превышал  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Уровень лейкоцитоза достоверно не различался ( $p > 0,05$ ) у больных коклюшем с выявленными аритмиями и не имеющих нарушений сердечного ритма.

Асистолия, изображенная на *рис. 2*, была зарегистрирована у больной коклюшем девочки месячного возраста.

- **Рисунок 3.** Остановка синусового узла у мальчика 8 мес. с коклюшем
- **Figure 3.** Sinus node arrest in an 8-month-old boy with whooping cough



За время наблюдения в ОРИТ у нее отмечались частые (более 20 за сутки) эпизоды спазматического кашля. В общеклиническом анализе крови регистрировали незначительный лейкоцитоз ( $15 \times 10^9/\text{л}$ ) за счет лимфоцитоза (73%). Во время проведения суточного ХМ ЭКГ регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС, соответствующей возрастной норме, выявлены два эпизода нарушения ритма сердца: асистолия продолжительностью 3020 мсек с последующим замещающим предсердным ритмом (рис. 2); эпизод снижения ЧСС с 146 уд/мин до критической брадикардии 58 уд/мин без развития асистолии. Вышеописанные нарушения ритма сердца регистрировались во время апноэ, сопровождающегося десатурацией менее 80% (1 эпизод) и задержкой дыхания (продолжительность менее 10 сек, 2 эпизода), развившихся на фоне спазматического кашля.

Однократный эпизод остановки синусового узла (рис. 3) был выявлен у больного коклюшем мальчика 8 мес. на фоне спазматического кашля, рвоты. В отличие от ранее представленного клинического случая эпизоды спазматического кашля были менее частыми. В общеклиническом анализе крови регистрировали более выраженный лейкоцитоз ( $48 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз (82%). При анализе наследственности было выяснено, что у матери мальчика были рефлекторные синкопальные состояния на фоне медицинских манипуляций.

Учитывая возраст детей с зарегистрированными значимыми паузами ритма, наследственность (второй клинический случай), данные исследования Н.А. Рыбалко с соавт. [12], связь остановки синусового узла (асистолии) с задержкой дыхания при отсутствии признаков слабости синусового узла вне данных эпизодов, продолжительность апноэ, по сравнению с другими детьми исследуемой группы (не были более длительными), мы предположили возможный патогенетический механизм развития данных нарушений: парасимпатическая гиперактивность (по аналогии с тяжелыми аффективно-респираторными приступами бледного типа – “severe pallid breath-holding spells”) и/или повышенная чувствительность сердца к вагусным влияниям [28, 29]. По данным А.К.С. Leung et al.,

встречаемость данных состояний у здоровых детей в возрасте до 18 мес. оценивается как 0,1–4,6% [28].

В 2018 г. М. Cecilia Gonzalez Corcia et al. в многоцентровом исследовании (Бельгия) продемонстрировали высокую эффективность сиропа белладонны у детей с тяжелыми аффективно-респираторными приступами бледного типа (количество детей, включенных в исследование, составило 84; возраст – 4–18 мес.), сопровождающимися задержкой дыхания, асистолией, судорогами [29]. При сравнении не получавших (1 группа –  $n = 39$ ) и получавших лечение детей (2 группа –  $n = 45$ ) через 3 мес. только у двух (5%) пациентов в первой группе наблюдалась полная ремиссия, в то время как в группе детей, принимающих белладонну, – у 20 (44%,  $p < 0,01$ ). О серьезных нежелательных реакциях не сообщалось. Белладонна назначалась в виде 2%-ного раствора сиропа (суточная доза была эквивалента атропину 0,01 мг/кг).

Учитывая предполагаемый механизм асистолии (3020 мсек, рис. 2) на фоне апноэ у больной коклюшем девочки месячного возраста (в нашем исследовании), результаты, полученные М. Cecilia Gonzalez Corcia [29], а также опыт применения белладонны в комплексной терапии коклюша у детей в 60–90-е годы в нашей стране [30], нами был назначен данный препарат off-label с положительным эффектом в виде сокращения пауз ритма с 3020 до 1128 мсек через 2 дня от начала лечения (рис. 4), что подтвердило нашу гипотезу о возможном патогенезе данного вида аритмии.

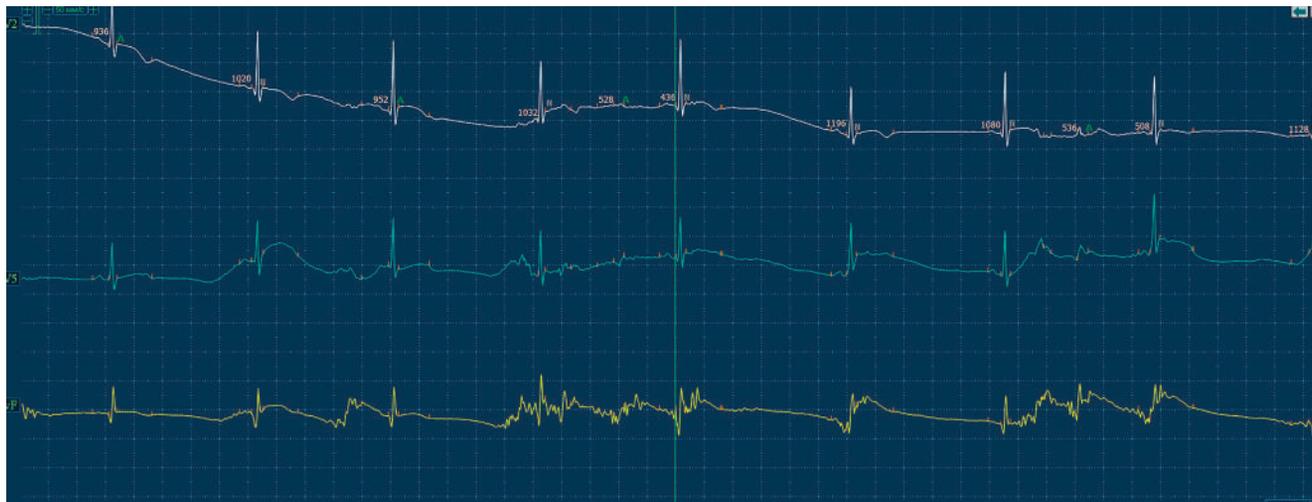
Ни у одного пациента без апноэ по данным холтеровского мониторинга ЭКГ не регистрировались эпизоды остановки синусового узла.

Вне эпизодов задержки дыхания выявлялись единичные суправентрикулярные экстрасистолы, редкие эпизоды предсердного ритма.

Таким образом, на основании проведенного исследования нами были выделены две основные группы больных коклюшем детей первого года жизни в зависимости от предполагаемого патогенеза аритмий.

1. Пациенты с нарушениями сердечного ритма и проводимости, зарегистрированными во время эпизодов

- **Рисунок 4.** Отсутствие асистолии на фоне лечения у девочки 1 мес. с коклюшем
- **Figure 4.** Absence of asystole on the background of treatment in a 1-month-old girl with whooping cough



задержки дыхания (включая апноэ) на фоне спазматического кашля:

а) критическая брадикардия (патологическая рефлекторная брадикардия – ЧСС менее 60 уд/мин, асистолия), обусловленная парасимпатической гиперактивностью (по аналогии с тяжелыми аффективно-респираторными приступами бледного типа – “severe pallid breath-holding spells”) и/или повышенной чувствительностью сердца к вагусным влияниям (рис. 2, 3);

б) некритическая брадикардия, другие не угрожающие жизни аритмии (например, замещающий предсердный ритм) – влияние парасимпатического отдела вегетативной нервной системы (включая вагусное влияние коклюшного токсина), гипоксии, сочетанные причины.

2. Пациенты с нарушениями сердечного ритма и проводимости, зарегистрированными вне эпизодов задержки дыхания.

*Клинический пример* (группа 1б, согласно предложенному разделению).

Пациентка С., 3 мес., переведена в ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России из другого лечебного учреждения Санкт-Петербурга в связи с ухудшением состояния с основным диагнозом: «Коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*».

Диагноз был выставлен на основании общепринятых диагностических критериев и подтвержден выявлением ДНК *B. pertussis* в мазке из ротоглотки методом ПЦР.

Из анамнеза известно, что девочка заболела 14 дней назад, когда на фоне нормальной температуры тела появился сухой кашель, который через несколько дней стал приступообразным, регистрировались эпизоды задержки дыхания. Больная была госпитализирована в один из стационаров Санкт-Петербурга, затем переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России для обследования и лечения. При поступлении кожные покровы бледные, микроциркуляция не нарушена (время капиллярного наполнения 2 сек). Температура тела 36,5 °С. В легких дыхание жесткое, ЧД – 34 в минуту (вне приступов кашля), хрипы не выслушивались. Сатурация при дыхании атмосферным воздухом – 97%. Визуально область сердца не изменена, перкуторно

границы относительной сердечной тупости соответствовали возрастной норме. При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, патологические шумы не выслушивались. АД – 84/52 мм рт. ст. По прикроватному монитору регистрировался синусовый ритм с ЧСС 132 уд/мин, во время приступа спазматического кашля – брадикардия с ЧСС до 90 уд/мин (менее 2-го перцентиля), десатурация (минимально до 80%). Живот мягкий, доступный глубокой пальпации. Печень и селезенка не увеличены.

В общеклиническом анализе крови выявлен лимфоцитоз (74%) без выраженного лейкоцитоза ( $12 \times 10^9/\text{л}$ ).

При проведении 12-канальной электрокардиографии регистрировался синусовый ритм с ЧСС 118–130 уд/мин. ЭОС не отклонена. Патологические изменения не выявлены.

По данным трансторакальной эхокардиографии (ультразвуковой прибор Philips EPIQ 5), полости сердца не увеличены (оценка по Detroit Z-score). Систолическая функция правого и левого желудочка в норме. Створки клапанов без особенностей. Систолическое раскрытие полулунных клапанов и диастолическое раскрытие атриовентрикулярных клапанов не ограничено. Патологическая регургитация не выявлена. Нижняя полая вена и легочная артерия не расширены. Давление в легочной артерии в норме.

В ОРИТ отмечались эпизоды спазматического кашля (до 12 за сутки), сопровождающиеся периодически эпизодами задержки дыхания, по монитору в период сна (вне приступов кашля) регистрировались короткие (несколько секунд) эпизоды синусовой брадикардии с минимальной ЧСС 60 уд/мин.

Девочка была проконсультирована кардиологом, состояние на момент осмотра расценивалось как среднетяжелое. Учитывая эпизоды задержки дыхания, сопровождающиеся десатурацией, брадикардию, рекомендовано проведение суточного холтеровского мониторирования ЭКГ. Во время проведения исследования (комплекс суточного мониторирования ЭКГ Поли-Спектр-СМ) регистрировался синусовый ритм. Средняя ЧСС составила 132 уд/мин, что соответствовало возрастной норме. Выявлен эпизод предсердного ритма с ЧСС 101–107 уд/мин, связанный с задержкой дыхания (рис. 5).

- **Рисунок 5.** Эпизод предсердного ритма с ЧСС 101–107 в минуту у девочки 3 мес. с коклюшем
- **Figure 5.** An episode of atrial rhythm with HR 101–107 per minute in a 3-month-old girl with whooping cough



- **Рисунок 6.** Алгоритм дифференциальной диагностики нарушений ритма сердца у детей первого года жизни, больных коклюшем
- **Figure 6.** Algorithm of differential diagnostics of cardiac arrhythmias in infants with whooping cough



С учетом предполагаемого патогенеза аритмий у больных коклюшем детей первого года жизни для определения тактики их ведения разработан алгоритм, представленный на *рис. 6*.

## ВЫВОДЫ

Выявление и проведение дифференциальной диагностики патогенетических механизмов нарушений ритма сердца у больных коклюшем детей первого года жизни является важным в определении тактики их лечения и последующего наблюдения. Особую группу риска составляют дети с врожденной повышенной чувствительностью сердца к влияниям парасимпатической нервной системы, т. к. в период длительного кашля сохраняется риск развития критической брадикардии и асистолии, что требует внедрения предложенного диагностического алгоритма оптимизации тактики их ведения. Необходимы дальнейшие исследования для формирования доказательной базы и разработки схем применения препаратов, уменьшающих тормозное вагусное воздействие на сердечный ритм в этой группе пациентов, включая препараты белладонны.

Поступила / Received 01.06.2025  
Поступила после рецензирования / Revised 17.06.2025  
Принята в печать / Accepted 23.06.2025



## Список литературы / References

- Li Z, Qin L, Xu X, Chen R, Zhang G, Wang B et al. Immune modulation: the key to combat SARS-CoV-2 induced myocardial injury. *Front Immunol.* 2025;16:1561946. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1561946>.
- Kounis NG, Gogos C, de Gregorio C, Hung MY, Kounis SN, Tsounis EP et al. "When," "Where," and "How" of SARS-CoV-2 Infection Affects the Human Cardiovascular System: A Narrative Review. *Balkan Med J.* 2024;41(1):7–22. <https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2023.2023-10-25>.
- Ståhlberg M, Fischer K, Tahhan M, Zhao A, Fedorowski A, Runold M et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome: Prevalence of Peripheral Microvascular Endothelial Dysfunction and Associations With NT-ProBNP Dynamics. *Am J Med.* 2025;138(6):1019–1028. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2024.10.012>.
- Long B, Brady WJ, Bridwell RE, Ramzy M, Montrieff T, Singh M, Gottlieb M. Electrocardiographic manifestations of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:96–103. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.12.060>.
- Ahmadi A, Sabri MR, Ghaderian M, Dehghan B, Mahdavi C, Mohkamkar N. Cardiovascular Complications in Children Post COVID-19: A Systematic Review. *Adv Biomed Res.* 2024;13:94. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_319\\_23](https://doi.org/10.4103/abr.abr_319_23).
- Navolokina A, Smereka J, Böttiger BW, Pruc M, Juárez-Vela R, Rahnema-Hezavah M et al. The Impact of COVID-19 on Pediatric Cardiac Arrest Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1104. <https://doi.org/10.3390/ijerph20021104>.
- Samuel S, Friedman RA, Sharma C, Ganigara M, Mitchell E, Schliepen C, Blaurock AD. Incidence of arrhythmias and electrocardiographic abnormalities in symptomatic pediatric patients with PCR-positive SARS-CoV-2 infection, including drug-induced changes in the corrected QT interval. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1960–1966. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.035>.
- Lee PY, Garan H, Wan EY, Scully BE, Biviano A, Yarmohammadi H. Cardiac arrhythmias in viral infections. *J Interv Card Electrophysiol.* 2023;66(8):1939–1953. <https://doi.org/10.1007/s10840-023-01525-9>.
- Manchandani U, Anwar S, Acharya S, Thapa S, Elsayegh D, Anwar M. Asystole in COVID-19 Infection: A Case Report. *Cureus.* 2021;13(7):e16346. <https://doi.org/10.7759/cureus.16346>.
- Аванесян ГА, Филатов АГ. Нарушения ритма сердца после COVID-19. Эпидемиология, этиология и патофизиология. *Анналы аритмологии.* 2023;20(1):52–58. <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2023.1.6>.

- Avanesyan GA, Filatov AG. Cardiac arrhythmias after COVID-19. *Epidemiology, etiology and pathophysiology. Annaly Aritmologii.* 2023;20(1):52–58. (In Russ.) <https://doi.org/10.15275/annaritmol.2023.1.6>.
11. Buttà C, Zappia L, Latera G, Roberto M. Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis: A comprehensive review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2020;25(3):e12726. <https://doi.org/10.1111/anec.12726>.
  12. Рыбалко НА, Кораблева НН, Котлукова НП, Макаров ЛМ. Кардиореспираторное мониторирование у здоровых детей первого года жизни. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2018;97(3):8–15. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=364&section=5227>. Rybalko NA, Korablava NN, Kotlukova NP, Makarov LM. Cardiorespiratory monitoring of healthy children in the first year of life. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2018;97(3):8–15. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=364&section=5227>.
  13. Kawashima H, Inagaki N, Nakayama T, Morichi S, Nishimata S, Yamanaka G, Kashiwagi Y. Cardiac Complications Caused by Respiratory Syncytial Virus Infection: Questionnaire Survey and a Literature Review. *Glob Pediatr Health.* 2021;8:2333794X211044114. <https://doi.org/10.1177/2333794X211044114>.
  14. Oulego-Erraz I, de Castro-Vecino P, Ocaña-Alcober C, Gutiérrez-Marqués S, Martínez-Badás JP, Centeno-Jiménez M. Complete atrioventricular block associated with respiratory syncytial virus: Presentation of a case and a literature review. *An Pediatr.* 2021;94(6):417–419. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.06.013>.
  15. Raphael A, Schlesinger Y, Nir A. Sinus arrest during respiratory syncytial virus bronchiolitis: A report of two cases and literature review. *Pediatr Pulmonol.* 2023;58(11):3330–3332. <https://doi.org/10.1002/ppul.26589>.
  16. Gavotto A, Ousselin A, Pidoux O, Cathala P, Costes-Martineau V, Rivière B et al. Respiratory syncytial virus-associated mortality in a healthy 3-year-old child: a case report. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):462. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1847-2>.
  17. Wu Y, Gan C. Clinical characteristics and impact of exchange transfusion in infant pertussis with extreme leukocytosis. *Ital J Pediatr.* 2025;51(1):82. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01933-9>.
  18. Huo J, Chen S, Qin Y, Xu F, Liu C. Risk factors and mortality in children with severe pertussis: the role of exchange transfusion in a PICU. *Ital J Pediatr.* 2025;51(1):108. <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01951-7>.
  19. Cousin VL, Caula C, Vignot J, Joye R, Blanc M, Marais C, Tissières P. Pertussis infection in critically ill infants: meta-analysis and validation of a mortality score. *Crit Care.* 2025;29(1):71. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05300-2>.
  20. Hanna S, Samies N. Clinical progress note: Pertussis. *J Hosp Med.* 2025. <https://doi.org/10.1002/jhm.70080>.
  21. Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ et al. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(7):1099–1106. <https://doi.org/10.1093/cid/civ472>.
  22. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R et al. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):356–365. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a70fe>.
  23. Caballero Mora FJ, Sanz Santiago V, Tamariz-Martel Moreno A, Serrano González A, Baño Rodrigo A. Atrial and ventricular arrhythmias in a child with whooping cough. *An Pediatr.* 2012;77(6):420–422. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.003>.
  24. Carvalho VEL, Couto TB, Moura BMH, Schwartsman C, Reis AG. Atropine does not prevent hypoxemia and bradycardia in tracheal intubation in the pediatric emergency department: observational study. *Rev Paul Pediatr.* 2023;42:e2022220. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2024/42/2022220>.
  25. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3–23. <https://doi.org/10.1159/000528914>.
  26. Ахалкина ЕС, Балашова ЕН, Буров АА, Дегтярев ДН, Зубков ВВ, Зуйков ОА и др. Апноэ недоношенных (проект клинических рекомендаций). *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):53–67. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-4-53-67>.
  27. Akharkina ES, Balashova EN, Burov AA, Degtyarev DN, Zubkov VV, Zuykov OA et al. Apnea of prematurity (draft of clinical guidelines). *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(4):53–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-4-53-67>.
  28. Kabbani MS, Al Taweel H, Kabbani N, Al Ghamdi S. Critical arrhythmia in postoperative cardiac children: Recognition and management. *Avicenna J Med.* 2017;7(3):88–95. [https://doi.org/10.4103/ajm.AJM\\_14\\_17](https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_14_17).
  29. Leung AKC, Leung AAM, Wong AHC, Hon KL. Breath-Holding Spells in Pediatrics: A Narrative Review of the Current Evidence. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15(1):22–29. <https://doi.org/10.2174/1573396314666181113094047>.
  30. Gonzalez Corcia MC, Bottosso A, Loeckx I, Mascart F, Dembour G, François G. Efficacy of treatment with belladonna in children with severe pallid breath-holding spells. *Cardiol Young.* 2018;28(7):922–927. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.05.003>.
  31. Швалко АД. *Коклюш у детей.* Ленинград: Медицина; 1974. 189 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:

**Чупрова Светлана Николаевна**, к.м.н., врач – детский кардиолог, врач функциональной диагностики, старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; доцент кафедры педиатрии и детской кардиологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; [svetlana\\_ch\\_70@mail.ru](mailto:svetlana_ch_70@mail.ru)

**Бабаченко Ирина Владимировна**, д.м.н., профессор, заведующая научно-исследовательским отделом капельных инфекций, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; [babachenko-doc@mail.ru](mailto:babachenko-doc@mail.ru)

**Воронцова Екатерина Валерьевна**, врач – анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии, Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9; [noctiflorum@gmail.com](mailto:noctiflorum@gmail.com)

### Information about the authors:

**Svetlana N. Chuprova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Droplet Infections, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Pediatric Cardiologist, Functional Diagnostics, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Pediatric Cardiology, North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; [svetlana\\_ch\\_70@mail.ru](mailto:svetlana_ch_70@mail.ru)

**Irina V. Babachenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Droplet Infections, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; Professor of the Department of Infectious Diseases in Children, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; [babachenko-doc@mail.ru](mailto:babachenko-doc@mail.ru)

**Ekaterina V. Vorontsova**, Anesthesiologist-Reanimatologist of the Intensive Care Department, Federal Research and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency; 9, Professor Popov St., St Petersburg, 197022, Russia; [noctiflorum@gmail.com](mailto:noctiflorum@gmail.com)

## Внешний вид врача как один из основных элементов коммуникации с пациентом

Ю.Р. Зарипова<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>, julzar@mail.ru

А.О. Пачи, <https://orcid.org/0009-0009-9564-1858>, podbornaja2017@yandex.ru

А.Э. Потапова, <https://orcid.org/0009-0006-8263-9810>, lavrusha195@yandex.ru

Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

### Резюме

**Введение.** Народная мудрость «встречают по одежке, а провожают по уму» сопровождает нас и в профессиональной жизни. Доверие и расположение маленьких пациентов и их родителей можно потерять после первой встречи, если внешний вид врача не удовлетворит их. Обзор исследований на тему влияния внешнего вида врача на уровень доверия пациентов показал, что в большинстве случаев внешний вид врача имеет большое значение для больного. Поводом для проведения настоящего исследования послужило отсутствие конкретных нормативных документов, регламентирующих внешний вид медицинских работников педиатрического профиля, и незначительное количество отечественных исследований, посвященных влиянию внешнего имиджа врача-педиатра на степень доверия детей и их родителей.

**Цель.** Изучить восприятие, ожидание и предпочтения детей и их родителей относительно внешнего вида медицинских работников.

**Материалы и методы.** Субъекты исследования – дети от 3 до 17 лет (145 человек) и их родители в возрасте 20–57 лет (175 человек). Применены методы опроса и изображения. Для опроса была разработана стандартизированная анкета в двух вариантах: для детей и для взрослых. Детская анкета была иллюстрирована фотографиями, заимствованными из интернета.

**Результаты.** Образ «идеального» врача, по мнению большинства родителей, – это доктор любого пола и национальности, с натуральным цветом волос, без татуировок, пирсинга, ярко покрашенных ногтей, яркого макияжа и крупных украшений. Цвет и материал медицинской формы, наличие медицинской шапочки родители сочли не столь важными. Образ «идеального» врача, с точки зрения большинства детей: доктор-женщина в однотонном хирургическом костюме, без медицинской шапочки, с убранными волосами натурального цвета, без татуировок на открытых участках тела, с допустимым ярким маникюром.

**Выводы.** Консервативный стиль врача является предпочтительным для всех респондентов. 82% опрошенных придают внешнему виду врача большое значение.

**Ключевые слова:** медицинский стиль, внешний вид медицинских работников, профессиональный внешний вид врача, белый халат, хирургический костюм, медицинская шапочка, доверие пациентов

**Для цитирования:** Зарипова ЮР, Пачи АО, Потапова АО. Внешний вид врача как один из основных элементов коммуникации с пациентом. *Медицинский совет.* 2025;19(11):270–277. <https://doi.org/10.21518/ms2025-209>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## The appearance of a doctor as one of the main elements of communication with a patient

Yuliya R. Zaripova<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-6907-2382>, julzar@mail.ru

Anastasiia O. Pachi, <https://orcid.org/0009-0009-9564-1858>, podbornaja2017@yandex.ru

Anastasia E. Potapova, <https://orcid.org/0009-0006-8263-9810>, lavrusha195@yandex.ru

Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia

### Abstract

**Introduction.** A review of studies on the influence of a doctor's appearance on the level of patient trust showed that in most cases, the doctor's appearance is of great importance to the patient. The reason for conducting this study was the lack of specific regulatory documents governing the appearance of pediatric health workers, and the small number of domestic studies devoted to the influence of a pediatrician's external image on the level of children and their parents.

**Aim.** To study the perceptions, expectations and preferences of children and their parents regarding the appearance of medical professionals.

**Material and methods.** The subjects of the study are children from 3 to 17 years old (145 people) and their parents aged 20–57 years (175 people). Survey and image methods were applied. A standardized questionnaire was developed for the survey in two versions: for children and for adults. The children's questionnaire was illustrated with photographs borrowed from the Internet.

**Results.** The image of the “ideal” doctor from the point of view of the majority of parents surveyed is a doctor of any gender and nationality, with natural hair color, without tattoos, piercings, brightly painted nails, bright makeup and large jewelry. The parents considered the color and material of the medical uniform, as well as the presence of a medical cap, not so important. The image of the “ideal” doctor from the point of view of the majority of the interviewed children: the doctor is a woman in a plain surgical suit, without a medical cap, with natural-colored hair removed, without tattoos on exposed areas of the body, with an acceptable bright manicure.

**Conclusion.** The conservative style of the doctor is preferred by all respondents. 82% of respondents attach great importance to the appearance of the doctor.

**Keywords:** medical style, appearance of medical workers, professional appearance of a doctor, white coat, surgical suit, medical cap, patient trust

**For citation:** Zaripova YuR, Pachi AO, Potapova AE. The appearance of a doctor as one of the main elements of communication with a patient. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(11):270–277. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-209>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

«Врач должен быть чистоплотным, ходить в хорошей одежде, ибо все это вызывает доверие больных», – слова древнегреческого врача Гиппократ, свидетельствующие о том, что внешнему виду врача исторически придавали большое значение. Народная мудрость «встречают по одежке, а провожают по уму» сопровождает нас не только в нашей повседневной, но и в профессиональной жизни. Первое визуальное восприятие нередко может повлиять на будущие коммуникации, в т. ч. и во взаимодействиях «врач – пациент». Особенности педиатрической практики обусловлены тем, что большую часть времени врач-педиатр общается не только с пациентом, но и с его законным представителем. Доверие и расположение маленьких пациентов и их родителей можно потерять после первой встречи, если внешний вид врача не удовлетворит их. Кроме того, в последнее время на смену консервативному поколению приходит молодежь, самовыражающаяся за счет необычного внешнего вида: яркий, неестественный цвет волос, татуировки, пирсинг и др. Вопрос заключается в том, готовы ли к этому пациенты и их родители, смогут ли они доверять такому врачу свое здоровье и здоровье своих детей [1]? Большинство несчастий в медицине происходит из-за дефектов образования врачей, низкой правовой и этической культуры медицинских работников [2]. Актуальность данной темы требует ее подробного изучения, ведь будущее медицины – за молодыми специалистами, которые через какое-то время будут представлять медицинское профессиональное сообщество.

Обзор проведенных исследований по вопросу влияния внешнего вида врача на уровень доверия пациентов показал, что в большинстве случаев внешний вид врача имеет большое значение. Однако ответ на этот актуальный вопрос разнится среди студентов, детей и взрослых.

### Внешний вид медицинского работника, по мнению студентов

В Бразилии провели исследование, чтобы выяснить, как разные стили одежды и внешний вид врачей влияют на пациентов, студентов-медиков и других врачей [3]. В опросе участвовали 119 студентов. Результаты показали, что для экстренных ситуаций студенты предпочитали видеть врачей в хирургических костюмах, а для обсуждения психологических проблем – в неформальном стиле. Также студенты сообщали о чувстве дискомфорта при виде некоторых элементов внешнего вида у врача, например, если врач-мужчина был одет в шорты и сандалии, имел пирсинг на лице, яркий цвет волос, длинные волосы. Наличие этих элементов смущало 88–99% опрошенных

студентов. Что касается женщин, то высокий уровень дискомфорта был отмечен при ношении шорт, блузок, открывающих живот, пирсинге на лице, множестве колец, экстравагантном цвете волос и ярком макияже.

В 2016 г. было опубликовано исследование о представлениях студентов-медиков и преподавателей из США и Австралии о профессиональной медицинской одежде. В исследовании приняли участие 411 студентов (224 студента из США, 189 студентов из Австралии) [4]. Студенты заполняли онлайн-анкету, которая включала в себя вопросы о культуре и контексте одежды и аксессуаров, также были вопросы, в которых требовалось высказать мнение о том, подходит ли представленная одежда для работы с пациентами. Студентам и преподавателям предложили рассмотреть набор из 18 изображений одежды (9 мужских и 9 женских) и определить, насколько они подходят для клинических условий. Австралийские студенты-медики и преподаватели чаще находили уместными изображения мужчин без галстука, чем их американские коллеги. И наоборот, когда на мужчине был галстук, американские студенты-медики и преподаватели считали изображения более подходящими, чем австралийские. Во всех группах джинсы, расстегнутые рубашки и футболки на мужчинах, как правило, оценивались как неподходящая одежда. Также к неподходящей относили женские платья с глубоким вырезом или короткой длиной, но мужчины относились к ним более благосклонно, чем женщины. Культурная одежда, например женские чурিদары (узкие брюки с туникой, которые носят с сандалиями-шлепанцами) значительно чаще воспринималась студентами как не подходящая для клинических условий. На вопрос о том, как одежда врача влияет на восприятие пациентами его знаний, опыта, компетентности и навыков, а также профессионализма, мнение студентов оказалось следующим: внешний вид специалиста может существенно влиять на формирование представления о нем, при этом профессионализм, вероятно, занимает важное место в этом процессе, а знания – менее значимый фактор [4].

В Республике Беларусь проведено исследование, посвященное внешнему виду врача, как атрибуту его имиджа. Изучено мнение 42 студентов (22,3 ± 1,98 года), обучающихся по специальности «педиатрия» и 42 студентов (18,7 ± 0,79 года) – по специальности «медико-профилактическое дело», УО «Белорусский государственный медицинский университет». В результате опроса установлено, что для большинства респондентов важен внешний вид врача [5]. Однако для студентов старших курсов педиатрического направления, в отличие от взрослых, более консервативный образ медицинского работника не имеет значения ( $p < 0,05$ ).

### Внешний вид медицинского работника, по мнению пациентов

В США впервые было проведено крупномасштабное исследование, включающее 4 062 пациента из 10 американских больниц. Пациентам необходимо было оценить ряд фотографий медицинского персонала в различной одежде и оценить врача по пяти параметрам: компетентность, доверие, забота, комфорт и доступность. Результаты исследования показали, что для 53% респондентов внешний вид лечащего специалиста имеет важное значение. Более 30% сообщили о том, что то, как выглядит врач, повлияет на их удовлетворенность лечением. Внешний вид специалистов, по мнению авторов исследования, может стать важной частью политики медицинских учреждений не только в вопросах безопасности, но и повышения качества работы. Эффект плацебо при экспериментальном лечении усиливается, если врач выглядит дружелюбно. От впечатлений пациента зависит и исход его лечения: довольные оказанными услугами люди реже поступают обратно в больницы в течение 30 дней после окончания лечения [6].

В США в штате Пенсильвания на базе одного травмпункта было проведено исследование, включающее 924 взрослых пациента, а также 7 врачей. Целью исследования было определить, связывают ли пациенты наличие видимого бодиарта у медицинских работников с уровнем их компетентности. На протяжении 9 мес. каждый день врачи на выбор выходили к пациентам с псевдободиартом (наносили себе временные татуировки и/или пирсинг) или без него. По результатам данного исследования, более чем в 75% случаев пациенты не ощущали разницы в компетентности врачей, профессионализме и заботливости и не испытывали дискомфорта в связи с наличием бодиарта у медицинских работников [7].

В Шотландии (область Лотиан) в исследовании по поводу внешнего вида врачей приняли участие 475 пациентов из пяти разных больниц этой области. В результате было выяснено, что пациенты предпочитают врача в белом халате. Неформальный внешний вид доктора вызовет недовольство у 30% опрошенных. Большинство пациентов (64%) считает, что внешний вид врача весьма важен, а 41% даже будет больше доверять способностям, навыкам и знаниям врача, если он будет одет в медицинскую форму [8].

В 2003 г. в больнице Крайстчерч (Новая Зеландия) проведено исследование, включающее в общей сложности 451 пациента (202 стационарных и 249 амбулаторных), целью которого являлось выяснение предпочитаемого пациентами стиля одежды врачей и способов обращения с больными. Было установлено, что пациенты предпочитают, чтобы врачи носили полуформальную одежду, также делается акцент на наличие мягкой улыбки на лице (77,4%). Следующим наиболее предпочтительным стилем был полуформальный без улыбки (49%), за которым следовал белый халат (36,6%), строгий костюм (21,1%) и повседневная одежда (10,9%). Большинство пациентов предпочитали, чтобы к ним обращались по имени, врач представлялся полным именем и должностью и носил бейдж с именем на нагрудном кармане. У пожилых пациентов были более консервативные предпочтения [9].

В Японии в клиниках первичной медицинской помощи провели многоцентровое проспективное контролируемое исследование, в котором приняли участие 632 пациента и 7 семейных врачей. Целью исследования было измерение влияния одежды японских семейных врачей на «человеческие» аспекты медицинской помощи с точки зрения воспринимаемой пациентом эмпатии в отношениях. Пациенты были распределены на консультации к врачам в белых халатах ( $n = 328$ ) и на консультации к врачам в повседневной одежде ( $n = 304$ ). Исследование продемонстрировало, что одежда врача (белый халат или повседневная одежда) в учреждении первичной медико-санитарной помощи не влияет на восприятие пациентами эмпатии в отношениях в целом ( $p = 0,162$ ). Однако подгрупповой анализ пола пациентов выявил, что выставаемые баллы пациентами мужского пола по показателям качества медицинской помощи были значительно выше в группе консультаций врачей в повседневной одежде (скорректированное значение  $p = 0,044$ ) [10].

Одежда и стиль врачей могут зависеть от культурных особенностей страны. Однако в Саудовской Аравии оценка одежды врача у взрослых пациентов амбулаторных клиник дала неожиданные результаты: формальные западные наряды воспринимались наиболее профессионально, даже больше, чем саудовские традиционные костюмы без гендерной разницы [11].

### Внешний вид медицинского работника, по мнению пациентов детского возраста

Детский взгляд на проблему имиджа врача показал, что дети в возрасте от 10 до 18 лет считают самыми приоритетными внешними составляющими имиджа доктора здоровый внешний вид (74%), опрятность (63%) и наличие спецформы (62%); 78% респондентов всегда обращают внимание на то, как одет врач [12, с. 168–170].

В Саудовской Аравии проведено анкетирование родителей и маленьких пациентов (6–12 лет). Вопросы касались типа одежды, ношения белого халата, украшений, типа обуви и украшения стетоскопа игрушками [11]. В исследовании применены методы опроса и изображения. Для оценки восприятия родителями и детьми одежды врачей были использованы фотографии, на которых изображена модель мужчины (А) и модель женщины (В) в разных одеждах (рис. 1).

По мнению детей, для врачей мужского и женского пола в качестве одежды предпочтительны медицинский костюм, для родителей – белый халат и консервативная (западная) одежда. Для детей традиционная одежда оказалась неприемлемой. Для всех респондентов допустимо ношение врачом украшений и удобной (теннисной) обуви, в обязательном порядке – бейджик. Педиатры нередко в своей практике в качестве отвлекающего маневра используют игрушки на фонендоскопах, уверенно полагая, что это поможет расположить к себе маленького пациента. Однако результаты данного исследования говорят об обратном: по мнению детей, стетоскоп должен быть без игрушек.

В одном из педиатрических стационаров в Австрии детям и родителям показали три разных наряда педиатра: повседневный, полуформальный и официальный (рис. 2) [13].

- **Рисунок 1.** Модель одежды врача [11]
- **Figure 1.** Model of doctor's clothes [11]



А – мужчина-врач, В – женщина-врач.

107 детей и 72 родителя были посещены педиатром, случайно одетым в одну из трех разных одежд (повседневную, полуформальную, официальную), во время пребывания в больнице. Затем у родителей и детей в возрасте от 6 до 18 лет узнали мнение с помощью полуструктурированного вопросника, в то время как поведение детей в возрасте от 0 до 6 лет наблюдали во время обследования. Используя шкалу Лайкерта, повседневная одежда получила наилучшую оценку 95,5% родителей (58,3% – в полуформальной группе, 30,8% – в официальной группе). Степень доверия родителей к педиатру была

- **Рисунок 2.** Повседневная, официальная, полуформальная одежда врача-педиатра в Австрии [13]
- **Figure 2.** Casual, formal, semi-formal clothing for a pediatrician in Austria [13]



сопоставимой во всех трех группах. У детей в возрасте от 6 до 18 лет повседневная одежда получила наивысшую оценку в 100% случаев. У детей в возрасте от 0 до 6 лет одежда не оказывала существенного влияния на поведение пациентов [13].

В Республике Беларусь изучено мнение 68 детей школьного возраста ( $12,8 \pm 1,02$  года) и 46 взрослых ( $42,3 \pm 14,17$  года). В результате опроса установлено, что для 83% респондентов (87,5% школьников и 91,7% взрослого населения) внешний вид врача имеет большое значение. Как взрослые, так и школьники хотят видеть более консервативный образ медицинского работника [5].

В 2023 г. было проведено перекрестное исследование доктором Шрикала Бхандари с кафедры детской и профилактической стоматологии Мемориального института стоматологических наук А.Б. Шетти, Мангалуру,

Карнатака (Индия). В данном исследовании приняли участие 2 500 детей-пациентов, принадлежащих к начальной, средней и старшей школе. Отобраным участникам было показано в общей сложности 10 фотографий – 5 мужчин и 5 женщин – консультантов-педиатров в натуральную величину на одном и том же фоне и в позах моделей в разных дресс-кодах; детей попросили по порядку указать свои предпочтения. Результаты показали, что предпочтительной одеждой докторов-мужчин для детей в 35,6% случаев является белый халат. Для докторов-женщин дети выбрали белый халат в качестве предпочтительной формы в 38,2% случаев. На втором месте оказались хирургические костюмы с рисунками [14].

Таким образом, анализ отечественной и зарубежной литературы показал, что ожидания медицинских работников по поводу собственного профессионального внешнего вида зачастую не совпадают с мнением маленьких пациентов и их родителей.

Профессиональная спецодежда для работников медучреждений изготавливается согласно определенным стандартам ГОСТ (ГОСТ 25194-82/24760-81, ГОСТ 23134-78)<sup>1,2,3</sup>. Для определения требований, предъявляемых к внешнему виду медработников, логично обратиться к санитарно-эпидемиологическим нормам и правилам. В настоящее время действуют два документа: СанПиН 2.1.3678-20 с санитарно-эпиднормативами эксплуатации медицинских помещений и СанПиН 3.3686-21 о профилактике инфекционных

<sup>1</sup> ГОСТ 25194-82. Межгосударственный стандарт. Халаты медицинские мужские. Технические условия (утв. и введен в действие Постановлением Госстандарта СССР от 31.03.1982 №1361) (ред. от 01.03.1988). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200019658>.

<sup>2</sup> ГОСТ 24760-81. Межгосударственный стандарт. Халаты медицинские женские. Технические условия (утв. и введен в действие Постановлением Государственного комитета СССР по стандартам от 18.05.1981 №2429). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200019647>.

<sup>3</sup> ГОСТ 23134-78. Межгосударственный стандарт. Уборы головные медицинские. Технические условия (с Изменениями №1, 2) (утв. и введен в действие Постановлением Государственного комитета стандартов Совета Министров СССР от 23.05.78 №1369). Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200019639>.

болезней в ЛПУ, однако в них нет указаний относительно рабочей одежды и внешнего вида медперсонала<sup>4,5</sup>. Некоторые уточнения по внешнему виду медработников инфекционных отделений и операционных дает Приказ Минтруда №928н (утвержден 18.12.2020)<sup>6</sup>. В 2024 г. Министерство здравоохранения Российской Федерации разработало и направило для использования в работе «Методические рекомендации для руководителей медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи. Том III. Внешний вид сотрудников медицинской организации – медицинская одежда» [15]. Целью данных рекомендаций было создание единого стиля медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь. Настоящие методические рекомендации содержат предложения к внешнему виду сотрудников медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь взрослому населению, медицинской одежде, а также ее характеристикам в зависимости от видов деятельности сотрудников и правила пользования рабочей одеждой.

Таким образом, отсутствие конкретных нормативных документов, регламентирующих внешний вид медицинских работников педиатрического профиля, незначительное количество отечественных исследований, посвященных влиянию внешнего имиджа врача-педиатра на степень доверия маленьких пациентов и их родителей, послужило поводом для проведения настоящего исследования.

**Цель** исследования – изучить восприятие, ожидание и предпочтения детей и их родителей относительно внешнего вида медицинских работников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Субъектами исследования были дети от 3 до 17 лет (средний возраст  $11,5 \pm 4$  года) – 145 человек и родители в возрасте 20–57 лет (средний возраст  $37 \pm 8$  лет) – 175 человек. Дизайном исследования являлось одномоментное популяционное опросное исследование. Анкетирование проводилось анонимно с помощью онлайн-анкеты Google-формы. Выборка детей и их родителей была несплошной, порядок включения родителя и ребенка в исследование был произвольным. Необходимый объем выборки детей и их родителей предварительно не рассчитывали. Критерии невключения и исключения из исследования не были запланированы. Для опроса родителей и детей была разработана стандартизированная анкета в двух вариантах: для детей и для взрослых. Детская анкета была иллюстрирована фотографиями, заимствованными из интернета. Проводилась статистическая обработка анкет с использованием стандартного пакета Microsoft Office 2010 (Microsoft Excel).

<sup>4</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. №44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/400163274/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33>.

<sup>5</sup> Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28 января 2021 г. №4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (с изменениями и дополнениями). Режим доступа: <https://base.garant.ru/400342149>.

<sup>6</sup> Приказ Минтруда России от 18.12.2020 № 928н «Об утверждении Правил по охране труда в медицинских организациях» (зарегистрировано в Минюсте России 30.12.2020 №61956). Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_373020](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_373020).

## Характеристика респондентов

Возрастная структура детей: 44% – подростки 13–17 лет; 35% – дети 8–12 лет; 21% – дети 3–7 лет. Распределение по полу: 59,6% девочек и 40,4% мальчиков. Возрастная структура родителей: 60% – люди 30–40 лет; 23% – 41–50 лет; 17% – люди 20–30 лет. Большинство опрошенных родителей было представлено матерями – 91,4%, отцы – 8,6%; 74,3% родителей имели высшее образование, 18,9% – среднее профессиональное образование, 4% – неоконченное высшее образование, 2,9% – только школьное образование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Ответы на вопросы.** При вопросе о предпочтительном поле врача ответы среди детей-респондентов распределились следующим образом: 80% выбрали фото с доктором-женщиной; 20% выбрали фото с доктором-мужчиной. Для 96% родителей гендерная принадлежность лечащего врача их ребенка не имеет значения, так же, как и национальная принадлежность доктора: 91% – национальность врача не имеет значения; 9% – национальность врача имеет значение. Однако, несмотря на бытующее мнение среди населения, что чем старше доктор, тем он опытнее, не подтвердилось в нашем анкетировании. Больше половины родителей-респондентов (57%) доверяют своего ребенка доктору в возрасте от 25 до 40 лет; 41% – в возрасте от 41 до 55 лет и только 2% – доктору в возрасте от 56 лет и старше.

Так как основной целью нашего исследования было оценить значение внешнего вида врача, большинство вопросов были посвящены именно этому.

Для 82% родителей внешность врача имеет огромное значение; 10% родителей внешний вид врача не важен; 8% – затруднились ответить на данный вопрос. При виде человека в медицинской форме 64% родителей испытывают уважение к доктору, 26% – спокойствие, 3% – панику, 1,7% – недоверие, 0,6% – чувство безопасности и надежды при виде белого халата, 4,7% – абсолютно безразличны к медицинской форме.

**Медицинская одежда.** Предпочитаемой формой медицинской одежды для более чем половины детей (54%) является медицинский костюм, традиционный белый халат выбрали 46% детей. Однако родители имеют противоположный взгляд на данный вопрос: 70% считают, что врач всегда должен быть в медицинском халате. Данные исследований подтверждают, что взрослые пациенты больше доверяют врачам, носящим белый халат [16]. Четверть родителей с этим не согласны, 4% затруднились ответить. При работе с детьми медицинские работники зачастую выбирают цветную профессиональную одежду, нередко с разнообразным, в т. ч. детским принтом, полагая, что это облегчит коммуникацию с маленьким пациентом. Но результаты нашего анкетирования показали, что большинству детей (56%) нравится однотонная одежда медперсонала. Для родителей в 41% случаев неважен цвет и материал медицинской формы; 36% выбрали материал с различными веселыми рисунками, 20% – однотонную форму. 0,6% взрослых респондентов посчитали, что

главное – удобство для медицинского персонала, а расцветка просто должна быть некричащего цвета. Медицинская шапочка (колпак) в последние десятилетия все реже и реже встречается в качестве повседневного элемента профессиональной одежды. Она остается необходимой при работе в стерильных помещениях, процедурных, косметологических кабинетах, операционных – везде, где важно избежать попадания волос на рабочую поверхность. Интересно было узнать мнение по этому вопросу у маленьких пациентов: 74% детей считают, что медицинская шапочка не нужна; 36% – необходима. По мнению половины родителей (51%), медицинский работник может обойтись без профессионального головного убора. Для 33% взрослых – это необходимый элемент образа врача. 14% затруднились ответить на данный вопрос. Врачи в силу профессии большую часть своего рабочего времени проводят на ногах, и это обуславливает выбор удобной обуви без каблуков, в т. ч. специализированной обуви для медработников. Родители разделяют эту позицию и в 84% случаев проголосовали за комфортную, удобную, в т. ч. спортивную, обувь. 10% взрослых респондентов проголосовали за строгую и элегантную обувь.

**Внешний вид.** Прическа: 77% детей предпочитают убранные волосы на голове врача, 23% – распущенные волосы. Что же касается родителей, то 62% выбрали убранные волосы у доктора; 38% – распущенные волосы. 60% маленьких пациентов и родителей выбрали натуральный (неяркий) цвет; 40% детей – яркий цвет волос врача. 34% родителей не считают цвет волос принципиально важным и готовы доверить своего ребенка врачу с необычным цветом волос. 6% родителей не смогли ответить на данный вопрос. Некоторые мужчины-врачи носят усы и бороду. Некоторые исследования говорят о том, что наличие волос на лице мужчины повышает восприятие его надежности, но снижает доверие как к профессионалу. Борода ассоциируется у людей с высоким уровнем агрессии и доминирования [17]. Было интересно узнать у детей-пациентов и их родителей, имеет ли это для них значение. Наличие бороды у врача-мужчины, по мнению 77% детей, неприемлемо, и только 23% ребенка выбрали врача-мужчину с бородой. Образ «бородача» у маленьких детей может ассоциироваться с образом негативных сказочных героев: Карабасом-Барабасом или злых колдунов. По мнению родителей, 73% считают уместным наличие бороды у врача, 15,5% считают, что лицо доктора должно быть гладко выбрито, 11,5% – затруднились ответить. В настоящее время наблюдается популяризация бодиарта (художественная роспись тела) и пирсинга среди людей разного возраста, социального статуса и профессиональной принадлежности. Восприятие пациентами медработника с видимыми татуировками и пирсингом нашло свое отражение в ряде зарубежных и отечественных исследований [18]. Это связано с обсуждением вопросов этики, деонтологии, дресс-кода в медицине, соотношением правовых аспектов с границей личной свободы граждан при выполнении ими своих профессиональных обязанностей [19]. Результаты исследований во многом согласуются с наблюдениями о негативном отношении пациентов

к врачам и медработникам с видимыми атрибутами бодиарта и пирсингом [20, 21]. Наш опрос по данной проблеме показал интересные результаты: дети оказались более консервативными в данном вопросе – 70% ответили, что врач должен иметь татуировок. Родители же были более толерантными, и лишь 47% из них считают, что врачу непозволительно иметь татуировки на открытых участках тела, 42% – не придают данному вопросу значения, 11% – затруднились ответить. Однако отношение к пирсингу у медработника было более негативным: пирсинг на лице у врача, по мнению 65% родителей, не допустим, для 27% – это не имеет значения, 8% – затруднились ответить. Таким образом, в нашем исследовании больше негативных оценок вызывал пирсинг по сравнению с татуировками, что совпадает с результатами других исследований [20]. Ухоженные руки и ногти являются неотъемлемой составляющей требований к соблюдению санитарно-эпидемиологического режима медработником. Однако, в зависимости от занимаемой должности и специальности, некоторые врачи-женщины позволяют себе иметь яркий маникюр и длинные ногти. В нашем опросе 57% детей понравилась фотография с ярко покрашенными ногтями; 43% – предпочли фотографию рук с натуральным маникюром. Отношение родителей к длине ногтей у врача: 75% проголосовали за коротко подстриженные ногти и натуральный цвет ногтей (20% из них считают этот вариант единственным приемлемым); 25% – не считают длину ногтей важным профессиональным фактором. Более строго отнеслись родители и к наличию крупных украшений у врачей: 72% считают, что их быть не должно. В 59% случаев не допустим яркий макияж у врача, 35% родителей не видят в этом ничего плохого. Отношение родителей к парфюму у врача: 45% считает парфюм допустимым для медработников, 38% не приемлют его, 5% допускают наличие лишь легкого приятного аромата.

## ВЫВОДЫ

Образ «идеального» врача, с точки зрения большинства опрошенных родителей, – это доктор любого пола и национальности, с натуральным цветом волос, без татуировок, пирсинга, ярко покрашенных ногтей, яркого макияжа и крупных украшений. Цвет и материал медицинской формы, а также наличие медицинской шапочки родители сочли не столь важными. Обувь предпочли удобную для самого врача, даже если она относится к спортивной. Возможен легкий парфюм. Образ «идеального» врача, с точки зрения большинства опрошенных детей, несколько отличается: маленькие пациенты предпочли доктора-женщину в однотонном хирургическом костюме, без медицинской шапочки, с убранными волосами натурального цвета, без татуировок на открытых участках тела, с допустимым ярким маникюром. Доктор-мужчина, по мнению детей, должен иметь такие же характеристики – доктор без бороды, с гладко выбритым лицом. Эти данные говорят о том, что консервативный вид врача более предпочтителен как для маленьких пациентов, так и для их родителей.

Образ врача с психологической точки зрения – это инструмент для установления доверия и взаимопонимания с пациентами и их родителями, который необходим для эффективной коммуникации и качества оказания медицинской помощи. На первой встрече у пациентов, как правило, нет достаточных компетенций, чтобы оценить в полном объеме профессиональный уровень врача и проанализировать глубину его знаний, поэтому их впечатление основывается на внешнем облике

доктора. Особенно это важно помнить будущим медицинским работникам, которые в стремлении сделать свою внешность яркой и незаурядной, могут столкнуться с трудностями в общении с больными. Не зря гласит древнерусская поговорка: «Встречают по одежке, а прощаются по уму».



Поступила / Received 16.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 02.04.2025

Принята в печать / Accepted 25.04.2025

## Список литературы / References

1. Rehman SU, Nietert PJ, Cope DW, Kilpatrick AO. What to wear today? Effect of doctor's attire on the trust and confidence of patients. *Am J Med*. 2005;118(11):1279–1286. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.04.026>.
2. Зильбер АП. *Этюды медицинского права и этики*. М.: МЕДпресс-информ; 2008. 848 с.
3. Yonekura CL, Certain L, Karen SK, Alcântara GA, Ribeiro LG, Rodrigues-Júnior AL, Baddini-Martinez J. Perceptions of patients, physicians, and Medical students on physicians' appearance. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(5):452–459. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.04.005>.
4. Bramstedt KA, Colaco CM, De Silva E, Rehfield PL, Blumenthal-Barby JS. Perceptions of US and Australian Medical Students and Instructors About Clinical Professional Attire: LAPEL Study. *J Am Osteopath Assoc*. 2016;116(4):244–254. <https://doi.org/10.7556/jaoa.2016.049>.
5. Семенникова НВ, Шойхет ОВ. Врач и пациент. Факторы, влияющие на восприятие врача пациентом. *Scientist (Russia)*. 2024;(4):176–178. Режим доступа: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/176-178.pdf>.
6. Semennikova NV, Shoikhet OV. Doctor and patient. Factors affecting the perception of a doctor by the patient. *Scientist (Russia)*. 2024;(4):176–178. (In Russ.) Available at: <https://thescientist.ru/wp-content/uploads/176-178.pdf>.
7. Petrilli CM, Saint S, Jennings JJ, Caruso A, Kuhn L, Snyder A, Chopra V. Understanding patient preference for physician attire: a cross-sectional observational study of 10 academic medical centres in the USA. *BMJ Open*. 2018;8(5):e021239. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-021239>.
8. Cohen M, Jeanmonod D, Stankewicz H, Habeeb K, Berrios M, Jeanmonod R. An observational study of patients' attitudes to tattoos and piercings on their physicians: the ART study. *Emerg Med J*. 2018;35(9):538–543. <https://doi.org/10.1136/emermed-2017-206887>.
9. McKinstry B, Wang British JX. Putting on the style: what patients think of the way their doctor dresses. *Br J Gen Pract*. 1991;41(348):270–278. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1747264>.
10. Lill MM, Wilkinson TJ. Judging a book by its cover: descriptive survey of patients' preferences for doctors' appearance and mode of address. *BMJ*. 2005;331(7531):1524–1527. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7531.1524>.
11. Matsuhisa T, Takahashi N, Takahashi K, Yoshikawa Y, Aomatsu M, Sato J et al. Effect of physician attire on patient perceptions of empathy in Japan: a quasi-randomized controlled trial in primary care. *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):59. <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01416-w>.
12. Alnasser Y, AlSaeed H, Al-Beeshi NZ, Al-Sarraj H, Alotaibi H. Perception of Pediatric Physicians' Attire by Children and Parents within General Pediatrics Practice in Saudi Arabia. *J Health Educ Res Dev*. 2016;4:199. <https://doi.org/10.4172/2380-5439.1000199>.
13. Кузьмин АИ. Профессиональный имидж врача: «детский» взгляд на проблему. В: Томилова ИК, Шишова АВ, Морохова МС (ред.). *Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека: материалы VI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием*. Иваново, 7–8 апреля 2020 г. Иваново: Ивановская государственная медицинская академия; 2020. С. 168–170. Режим доступа: <https://elibrary.ru/vbascd>.
14. Hofmann J, Zotter H, Kerbl R. How to dress as a paediatrician? *Acta Paediatr*. 2012;101(12):1260–1264. <https://doi.org/10.1111/apa.12020>.
15. Madhunarjanswamy Mahalakshamma S, Srikala B, Kalim U, Suguna S. Visual Preference Appraisals of Children for Physician Attire: A Cross-Sectional Study. *J Datta Meghe Inst Med Sci Univer*. 2023;18(1):74–78. [https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu\\_623\\_22](https://doi.org/10.4103/jdmimsu.jdmimsu_623_22).
16. Фисенко ВС, Драпкина ОМ, Шепель РН, Сененко АШ, Калашникова МА, Еремина ЕВ и др. *Методические рекомендации для руководителей медицинских организаций первичной медико-санитарной помощи*. ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России; 2024. Том 3., 158 с.
17. Gherardi G, Cameron J, West A, Crossley M. Are we dressed to impress? A descriptive survey assessing patients' preference of doctors' attire in the hospital setting. *Clin Med*. 2009;9(6):519–524. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-6-519>.
18. Bakmazian A. The Man Behind the Beard: Perception of Men's Trustworthiness as a Function of Facial Hair. *Psychol*. 2014;5(3):185–191. <https://doi.org/10.4236/psych.2014.53029>.
19. Голенков АВ, Долгова ЕГ, Михайлова ВВ. Отношение к врачу с видимыми атрибутами боди-арта со стороны пациентов и коллег. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(1):9–14. Режим доступа: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/1/2>.
20. Golenkov AV, Dolgova EG, Mikhailova VV. Attitude of patients and colleagues to a physician with visible body art attributes. *Acta Medica Eurasica*. 2018;(1):9–14. (In Russ.) Available at: <https://acta-medica-eurasica.ru/single/2018/1/2>.
21. Mitchell MS, Koen CM Jr, Darden SM. Dress codes and appearance policies: challenges under federal legislation, part 3: Title VII, the Americans with Disabilities Act, and the National Labor Relations Act. *Health Care Manag*. 2014;33(2):136–148. <https://doi.org/10.1097/HCM.0000000000000007>.
22. Johnson SC, Doi ML, Yamamoto LG. Adverse Effects of Tattoos and Piercing on Parent/Patient Confidence in Health Care Providers. *Clin Pediatr*. 2016;55(1):915–920. <https://doi.org/10.1177/0009922815616889>.
23. Mason L, Mason J. Patients' attitudes regarding characteristics of physicians in ophthalmology. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):733. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-3056-0>.

## Вклад авторов:

Концепция статьи – Ю.Р. Зарипова

Концепция и дизайн исследования – Ю.Р. Зарипова

Написание текста – А.Э. Потапова

Сбор и обработка материала – А.О. Пачи

Обзор литературы – А.Э. Потапова

Анализ материала – А.О. Пачи

Статистическая обработка – А.О. Пачи

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 – Yuliya R. Zaripova

Text development – Anastasia E. Potapova

Collection and processing of material – Anastasiia O. Pachi

Literature review – Anastasia E. Potapova

*Material analysis* – Anastasiia O. Pachi  
*Statistical processing* – Anastasiia O. Pachi  
*Editing* – Yuliya R. Zaripova  
*Approval of the final version of the article* – Yuliya R. Zaripova

---

**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

**Пачи Анастасия Олеговна**, клинический ординатор Медицинского института имени профессора А.П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; podbornaja2017@yandex.ru

**Потапова Анастасия Эдуардовна**, преподаватель кафедры педиатрии и детской хирургии Медицинского института имени профессора А.П. Зильбера, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; lavrusha195@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Yuliya R. Zaripova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, The Medical Institute named after Professor A.P. Zilber, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; julzar@mail.ru

**Anastasiia O. Pachi**, Resident Doctor, The Medical Institute named after Professor A.P. Zilber, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; podbornaja2017@yandex.ru

**Anastasia E. Potapova**, Lecturer of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, The Medical Institute named after Professor A.P. Zilber, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave., Petrozavodsk, Republic of Karelia, 185910, Russia; lavrusha195@yandex.ru

# Рацион питания и обеспеченность витаминами детей с рекуррентными респираторными инфекциями в г. Казани

**А.И. Сафина**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru)

**Г.Ш. Мансурова**, <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>, [gsm98@mail.ru](mailto:gsm98@mail.ru)

**И.И. Закиров**, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, [zakirov.ilnur@inbox.ru](mailto:zakirov.ilnur@inbox.ru)

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

## Резюме

**Введение.** Рекуррентные респираторные инфекции в детском возрасте являются актуальной медико-социальной проблемой. Питание имеет важное значение для функционирования и развития иммунной системы ребенка.

**Цель.** Оценить рацион питания и обеспеченность детей с рекуррентными респираторными инфекциями витаминами (А, Е, D, С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая кислота) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, P).

**Материалы и методы.** В исследование было включено 65 детей в возрасте от 3 до 8 лет, из них 50 детей с рекуррентными респираторными инфекциями, 15 детей – контрольная группа.

**Результаты.** Проведенное исследование среди детей с рекуррентными респираторными инфекциями в возрасте 3–8 лет выявило высокую частоту дефицита витаминов D (69%), А (40%), Е (35%) и минералов Zn (70%) и Fe (44%). Причем наиболее выраженным был дефицит витаминов D, А и Zn у детей основной группы по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). По результатам проведенного анкетирования родителей показано, что дети с рекуррентными респираторными инфекциями часто (82%) имеют низкий и избирательный аппетит. При оценке фактического питания в структуре рациона отмечалась низкая частота потребления рыбы, мясных и молочных продуктов, овощей. У большинства детей основной группы имелись нарушения в режиме питания, такие как отсутствие завтрака, избыток углеводов и частое употребление продуктов фастфуда.

**Заключение.** Установленные нами особенности рациона питания способны негативно влиять на витаминно-минеральный статус детей с рекуррентными респираторными инфекциями. По итогам исследования уровней витаминов и минералов у детей с рекуррентными респираторными заболеваниями наиболее частые нарушения были установлены для цинка, витаминов D, А и железа.

**Ключевые слова:** рецидивирующие респираторные инфекции, иммунитет, дефицит витаминов, дефицит минеральных веществ, питание

**Для цитирования:** Сафина АИ, Мансурова ГШ, Закиров ИИ. Рацион питания и обеспеченность витаминами детей с рекуррентными респираторными инфекциями в г. Казани. *Медицинский совет.* 2025;19(11):278–283. <https://doi.org/10.21518/ms2025-259>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Nutrition and vitamins and minerals availability in children with recurrent respiratory infections in Kazan

**Asiya I. Safina**<sup>✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru)

**Guzel Sh. Mansurova**, <https://orcid.org/0000-0003-3780-5243>, [gsm98@mail.ru](mailto:gsm98@mail.ru)

**Ilnur I. Zakirov**, <https://orcid.org/0000-0002-2611-1580>, [zakirov.ilnur@inbox.ru](mailto:zakirov.ilnur@inbox.ru)

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

## Abstract

**Introduction.** Recurrent respiratory infections in childhood are a pressing medical and social problem. Nutrition is important for the functioning and development of the child's immune system.

**Aim.** To assess the diet and provision of children with recurrent respiratory infections with vitamins (A, E, D, C, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid) and minerals (Zn, Fe, Mg, Ca, P).

**Materials and methods.** The study included 65 children aged 3 to 8 years, including 50 children with recurrent respiratory infections, 15 children – the control group.

**Results.** The study among children with recurrent respiratory infections aged 3–8 years revealed a high frequency of deficiency of vitamins D (69%), A (40%), E (35%) and minerals Zn (70%) and Fe (44%). Moreover, the deficiency of vitamins D, A and Zn was most pronounced in children of the main group, compared with the control group ( $p < 0.05$ ). The results of the survey of parents showed that children with recurrent respiratory infections often (82%) have a low and selective appetite. When assessing the actual nutrition in the structure of the diet, a low frequency of consumption of fish, meat and dairy products, vegetables was noted. Most children of the main group had violations in the diet, such as lack of breakfast, excess carbohydrates and fast food.

**Conclusion.** The dietary features we have established can negatively affect the vitamin and mineral status of children with recurrent respiratory infections. According to the results of the study of the levels of vitamins and minerals in children with recurrent respiratory diseases, the most frequent violations were found for zinc, vitamin D, A and iron.

**Keywords:** recurrent respiratory infections, immunity, vitamin deficiency, mineral deficiency, nutrition

**For citation:** Safina AI, Mansurova GSh, Zakirov II. Nutrition and vitamins and minerals availability in children with recurrent respiratory infections in Kazan. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(11):278–283. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-259>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Рецидивирующие респираторные инфекции (РРИ) в дошкольном возрасте отмечаются у 25–30% детей [1–3]. РРИ ухудшают качество жизни ребенка и всей семьи, сопровождаются высокой лечебной нагрузкой, материальными затратами и социальным неблагополучием. Дети с рекуррентными респираторными заболеваниями – это дети, которые подвержены высокому уровню заболеваемости острыми респираторными заболеваниями или рецидивам хронических респираторных заболеваний вследствие переходящих корригируемых нарушений в системе иммунитета. Согласно современным представлениям, критерии для включения ребенка в группу с РРИ зависят от возраста [2–4]:

■ 1–3 года –  $\geq 6$  инфекций дыхательных путей в год (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) или  $\geq 2$  легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года.

■ 3–6 лет –  $\geq 5$  инфекций дыхательных путей в год (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) или  $\geq 2$  легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года.

■ 6–12 лет –  $\geq 3$  инфекций дыхательных путей в год (1 из которых может быть пневмонией, включая тяжелую пневмонию) или  $\geq 2$  легких случаев пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года.

Сбалансированное питание обеспечивает организм ребенка множеством нутриентов, играющих важную роль в обеспечении становления и функционирования иммунной системы [5–7]. Оптимальные уровни витаминов и минеральных веществ необходимы для обеспечения процессов специфического и неспецифического иммунитета на всех этапах. В частности, витамин А участвует в пролиферации эпителия и обеспечении его целостности, в секреции провоспалительных факторов, в процессе дифференцировки натуральных киллеров и макрофагов [8]. Витамин Е является мощным антиоксидантом, обеспечивает протекцию клеток иммунной системы от оксидативного стресса, отвечает за активность NK- и дендритных клеток, а также за формирование баланса Th1/Th2 [9]. Витамин D оказывает регулирующее воздействие на иммунный ответ, влияет на экспрессию антимикробных пептидов иммунными и эпителиальными клетками, повышает фагоцитарную активность макрофагов и дендритных клеток, активирует миграцию антигенпрезентирующих клеток в лимфоидные органы<sup>1</sup>. Витамин С участвует в активации сигнальной провоспалительной системы, синтезе

иммуноглобулинов, фагоцитозе, пролиферации и дифференциации Т-лимфоцитов, как антиоксидант обеспечивает защиту лейкоцитов и фагоцитирующих клеток иммунной системы от оксидативного стресса [10]. Не менее важный вклад в иммунный ответ вносят минеральные вещества. Железо имеет критическое значение для пролиферации, дифференциации и активации лимфоцитов, осуществляет защиту от свободных радикалов, регулирует оксидативный стресс [11]. Цинк важен для поддержания целостности эпителиальных барьеров, оказывает прямое противовирусное действие, снижает избыточный синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ), повышает численность регуляторных Т-лимфоцитов, осуществляет регуляцию специфического и неспецифического иммунного ответа [12]. Учитывая высокую потребность иммунной системы в микронутриентах, недостаточность их в питании может оказывать выраженное влияние на способность иммунной системы противостоять возбудителям<sup>2</sup> [13, 14]. Для достижения оптимального поступления всех макро- и микронутриентов необходимо обеспечить растущему организму разнообразное, хорошо сбалансированное питание, что в настоящее время не всегда может быть достижимо [15, 16]. Если белково-энергетическая недостаточность чаще встречается в странах с низким экономическим уровнем, то дефицит микронутриентов широко распространен во всем мире [17, 18].

**Цель** исследования – оценить рацион питания и обеспеченность детей с рекуррентными респираторными инфекциями витаминами (А, Е, D, С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевая кислота) и минеральными веществами (Zn, Fe, Mg, Ca, P).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На кафедре педиатрии и неонатологии имени проф. Е.М. Лепского КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор А.И. Сафина) было проведено открытое проспективное исследование в параллельных группах. В исследование было включено 65 детей в возрасте от 3 до 8 лет (5,31 года), среди которых было примерно равное количество мальчиков (n = 34) и девочек (n = 31):

■ 1-я группа (основная) – 50 детей с РРИ. Критериями включения являлись частые респираторные инфекции:

- 3–5 лет –  $\geq 5$  эпизодов респираторных заболеваний за год;
- 6–8 лет –  $\geq 4$  эпизодов за год.

■ 2-я группа (контрольная) – 15 детей, редко болеющих и не имеющих хронических заболеваний.

<sup>2</sup> Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России (и использованию витаминных и витаминно-минеральных комплексов и обогащенных продуктов в педиатрической практике). М.: ПедиатрЪ; 2017. 152 с. Режим доступа: [https://psv4.userapi.com/s/v1/d/51-m1KmrSslGoOs0KEV-qXf\\_PR2nr3n5iRATA7drBWl7RB0eMWgknQqp7rkdpxAhDnOyg2qli8Tg0ThPKqlaFpk05CCxaw3vE9pVpHgtz2G1g/NATsIONAL\\_NAYa\\_PROGRAMMA\\_PO\\_OPTIMIZATSII\\_OBESPECHENNOSTI\\_VITAMINAMI\\_I\\_MINERAL\\_NYMI\\_VESchESTVAMI\\_DETEJ\\_ROSSII.pdf](https://psv4.userapi.com/s/v1/d/51-m1KmrSslGoOs0KEV-qXf_PR2nr3n5iRATA7drBWl7RB0eMWgknQqp7rkdpxAhDnOyg2qli8Tg0ThPKqlaFpk05CCxaw3vE9pVpHgtz2G1g/NATsIONAL_NAYa_PROGRAMMA_PO_OPTIMIZATSII_OBESPECHENNOSTI_VITAMINAMI_I_MINERAL_NYMI_VESchESTVAMI_DETEJ_ROSSII.pdf).

<sup>1</sup> Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ; 2018. 96 с. Режим доступа: <https://studfile.net/preview/16481716/>.

В исследование не включались дети, имеющие:

- хронические неспецифические и специфические заболевания бронхолегочной системы;
- иммунодефицитные состояния (первичные и вторичные);
- хроническую патологию желудочно-кишечного тракта с синдромом мальабсорбции;
- патологию щитовидной железы.

Первый этап включал анкетирование родителей по специально разработанному опроснику для анализа рациона питания ребенка методом оценки частоты потребления определенных групп продуктов. Одновременно проводилась оценка физического развития детей. Перед началом исследования было получено информированное согласие родителей на проведение определения уровня витаминов и минералов в сыворотке крови. Второй этап включал определение уровня витаминов А, Е, D, С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты и минеральных веществ (Zn, Fe, Mg, Ca, P) в сыворотке крови у детей основной и контрольной групп в весенний период года. Исследование под названием «Дефицит витаминов и минералов» (Оптимум) включало 14 показателей сыворотки крови: витамины А, Е, D, С, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевую кислоту; минеральные вещества – Fe, Mg, Zn, Ca общий, Са<sup>++</sup>, P; ферритин. Исследование проводилось на базе централизованной клинико-диагностической лаборатории LAB 4U (LAB 4U.ru), лицензия №ЛО-50-01-010978 от 16.06.2019.

Обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Оценка параметров на нормальность распределения выполнялась с использованием критерия Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Описательные данные для количественных признаков представлены как медиана и межквартильный интервал (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения более двух несвязанных групп по количественным показателям использован Н-критерий Краскела – Уоллиса. Для последующего попарного сравнения – непараметрический критерий Манна – Уитни. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст обследованных детей основной группы с РРИ составил 5,23 года. Среди них 26 детей были в возрасте 3–5 лет, 24 ребенка – 6–8 лет. Частота эпизодов болезни среди детей с РРИ составляла в среднем 8,2 раза в год, меньше 8 раз болели 56% ( $n = 28$ ) детей, больше 8 раз в год болели 44% детей ( $n = 22$ ), из них 30% ( $n = 15$ ) – 9–11 раз в год, 14% ( $n = 7$ ) – более 12 раз в год. В структуре респираторных заболеваний у детей до 1 года преобладали ОРВИ 96,8% ( $n = 31$ ), частота бронхитов и ларингитов составила 9,3 и 3,1% соответственно. При анализе течения эпизодов ОРВИ в основной группе было выявлено, что у 22 детей (44%) в первые 3 дня заболевания отмечался бронхообструктивный синдром.

При оценке физического развития 8% ( $n = 4$ ) детей с РРИ и 6,6% ( $n = 1$ ) из группы контроля имели избыточную массу тела, 14% ( $n = 7$ ) и 13,3% ( $n = 2$ ) наблюдаемых, соответственно, – дефицит массы тела.

По результатам анкетирования родителей было установлено, что только 11 (22%) детей из группы с РРИ принимали витаминно-минеральный комплекс за последний год, причем в группе с большой частотой ОРВИ (>12 раз в год) витамины принимал всего 1 ребенок (табл. 1).

В контрольной группе средний возраст составил 5,21 года, среди них было 10 (67%) детей в возрасте 3–5 лет, 5 (33%) в возрасте 6–8 лет. За последний год среднее число заболеваний в контрольной группе составило 2,4 раза в год, среди детей контрольной группы 53% болели 1–2 раза в год, 47% – 3 раза в год. Большая часть детей контрольной группы не переносила респираторные заболевания на 1-м году жизни (73%,  $n = 11$ ), а те, у кого были зафиксированы эпизоды заболеваний, переносили их в форме ОРВИ. Большинство детей группы контроля (86,6%,  $n = 13$ ) получали витамины и витаминно-минеральные комплексы. ОРВИ у 4 детей (26%) контрольной группы сопровождалось в первые 3 сут. от начала заболевания бронхообструктивным синдромом.

На восприимчивость к возбудителям инфекционных болезней может влиять как недостаточное, так и избыточное питание. При оценке питания детей с РРИ было выявлено, что большинство (82%,  $n = 41$ ) имели сниженный и избирательный аппетит. Причем в группе с заболеваемостью >12 раз в год все дети имели снижение аппетита (табл. 2).

Существенный вклад в развитие дефицита витаминов и минералов у детей вносит низкая частота потребления основных продуктов питания. В структуре питания обращает на себя внимание низкое потребление мяса, молочных продуктов, рыбы и овощей у детей с РРИ. При оценке фактического питания детей группы с РРИ было выявлено низкое потребление мяса. Только у половины (50%,  $n = 25$ ) детей ежедневно удовлетворялась потребность в мясе (табл. 3).

Оценка частоты потребления молочных продуктов продемонстрировала низкие значения как в основной, так и в

● **Таблица 1.** Дотация витаминно-минеральных комплексов среди детей основной группы ( $n = 50$ )

● **Table 1.** Subsidy of vitamin and mineral complexes among children of the main group ( $n = 50$ )

Количество респираторных заболеваний за последний год	Число пациентов	Получали витаминно-минеральный комплекс за последний год
5–8 раз	28 (56%)	7 (25%)
9–11 раз	15 (30%)	3 (20%)
≥12 раз	7 (14%)	1 (14,2%)

● **Таблица 2.** Частота низкого аппетита среди детей основной группы ( $n = 50$ )

● **Table 2.** Frequency of low appetite among children in the main group ( $n = 50$ )

Количество респираторных заболеваний за последний год	Низкий аппетит
5–8 раз	78% ( $n = 22$ )
9–11 раз	80% ( $n = 12$ )
≥12 раз	100% ( $n = 7$ )

контрольной группе. В ежедневном рационе питания у 50% (n = 25) детей с частой заболеваемостью не было молочных продуктов, в группе контроля 33,3% (n = 5) не потребляли молочные продукты каждый день. Объем потребления молочных продуктов в основной группе был менее 200 г в день у 40% (n = 20), 200–400 г – у 40% (n = 20) детей и только 20% (n = 10) детей употребляли более 400 г молочных продуктов в день. В контрольной группе имели место схожие показатели – 46,7 (n = 7), 33,3% (n = 5) и 20% (n = 3) соответственно, что отражает общую тенденцию снижения потребления молочных продуктов, являющихся физиологичным источником белка и кальция для детей.

Рыба и рыбопродукты являются источником легкоусвояемого белка, фосфора, полиненасыщенных жирных кислот. Частота потребления рыбы в основной группе была низкой, т. к. только 8% (n = 4) употребляли ее 2 раза в неделю, 24% (n = 12) – 1 раз в неделю, 32% (n = 16) – менее 1 раза в неделю, а каждый третий ребенок (36%, n = 18) совсем не употреблял рыбу. Тогда как в группе контроля только у 13,3% (n = 2) детей в рационе не было рыбы, а у остальных она присутствовала 1–2 раза в неделю.

В основной группе детей отмечалось также низкое потребление овощей: только 14% детей 2–3 раза в день получали овощи (табл. 4).

Оценка фактического питания также показала, что в рационе детей с РРИ отмечался избыток легкоусвояемых углеводов. Кондитерские и хлебобулочные изделия ежедневно или через день получали 50% (n = 25) и 42% (n = 21) детей соответственно. Только 8% (n = 4) родителей полностью исключили кондитерские изделия из питания ребенка. В группе контроля большая часть детей (66,6%, n = 10) кондитерские и хлебобулочные изделия получали не ежедневно. Дети с РРИ часто питались вне дома, в том числе в кафе быстрого питания (фастфуд). Среди анкетированных родителей основной группы треть (34%, n = 17) подтвердила факт употребления фастфуда вне дома. Чаще питались продуктами быстрого питания дети из группы с частотой заболеваемости 5–8 раз в год (42,8%, n = 12). Дети, которые болели ОРВИ чаще 9 раз в год, питались вне дома и потребляли фастфуд реже (20%, n = 3). Следует отметить, что, согласно данным анкетирования, 22% (n = 11) детей с РРИ употребляли сладкие газированные напитки.

Дети контрольной группы в 73% (n = 11) случаев имели хороший аппетит, у остальных отмечался избирательный и сниженный аппетит. Питание вне дома и фастфуд в рационе детей контрольной группы подтвердили 33% (n = 5) опрошенных родителей. Сладкие газированные напитки употребляли лишь 13,3% (n = 2) детей.

Важное значение в рационе питания детей придается завтраку. В основной группе половина наблюдаемых (48%, n = 24) не имела регулярного полноценного завтрака из-за отсутствия аппетита по утрам. Отсутствие завтрака снижает темпы обмена веществ ребенка, что повышает риск формирования избыточной массы тела. В рационе тех детей, что завтракали дома, у большинства преобладали легкоусвояемые углеводы, у 57% (n = 15) – каша и хлопья, а у 23% (n = 6) – бутерброды и выпечка. Яйца и мясо употребляли на завтрак только 15,3% (n = 4) детей. В группе

контроля все завтракали дома, и завтрак в 40% (n = 6) случаев состоял из каши, в 53,3% (n = 8) – из яиц.

Соотношение белков, жиров и углеводов, которое должно составлять 1:1:4 соответственно, у большинства детей с РРИ было смещено в сторону легкоусвояемых углеводов. При оценке частоты ежедневного потребления определенных групп продуктов отмечалось преобладание хлебобулочных, крупяных и кондитерских изделий на фоне невыполнения норм питания по овощам.

Среди опрошенных родителей только 30% (n = 15) оценили питание своего ребенка как сбалансированное и здоровое. Большинство (70%, n = 35) респондентов признались, что питание их ребенка нерационально и что они хотели бы его улучшить, тогда как в группе контроля только 13% (n = 2) считают питание своего ребенка нерациональным.

Определение уровня витаминов А, Е, D, С, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, В<sub>12</sub> и минералов Zn, Fe, Mg, Ca в сыворотке крови всех обследованных детей показало, что наиболее частые нарушения были установлены для цинка, витаминов D, А и железа (рис. 1).

Лишь у 30% детей основной и контрольной групп (n = 20) уровень цинка в сыворотке крови (>13 мкмоль/л) был в норме, у большинства из них (70%, n = 45) выявлена низкая обеспеченность. Нормальные значения витамина D (>30 нг/мл) выявлены только у 31% (n = 20) детей основной и контрольной групп, остальные 69% (n = 45) имели недостаточность

● **Таблица 3.** Частота потребления мяса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями

● **Table 3.** Frequency of meat consumption in children with recurrent respiratory infections

Группы детей	Отсутствие мяса в рационе	Не каждый день	1 раз в день	2 раза в день	3 раза в день
Основная	8% (n = 4)	16% (n = 8)	22% (n = 11)	50% (n = 25)	4% (n = 2)
Контрольная	-	6,6% (n = 1)	46,6% (n = 7)	60% (n = 9)	13,3% (n = 2)

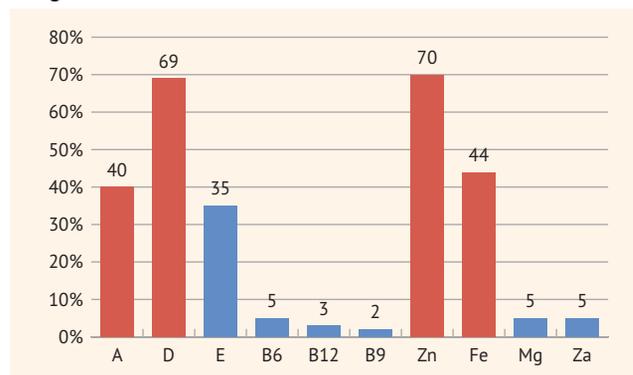
● **Таблица 4.** Количество овощей в рационе питания детей

● **Table 4.** The amount of vegetables in children's diets

Группы детей	Через день	1–2 раза в день	2–3 раза в день
Основная	18% (n = 9)	66% (n = 33)	14% (n = 8)
Контрольная	6,6% (n = 1)	46,6% (n = 7)	46,6% (n = 7)

● **Рисунок 1.** Дефицит витаминов и минералов у детей

● **Figure 1.** Vitamin and mineral deficiencies in children



или дефицит витамина D. У 26% (n = 17) детей контрольной и основной групп был диагностирован дефицит (<20 нг/мл), а у 12% (n = 8) – выраженный дефицит витамина D (<10 нг/мл). Нормальную обеспеченность витамином А (>0,3 мг/л) имели 58% детей основной и контрольных групп (n = 38), недостаточность витамина А (0,2–0,3 мг/л) была установлена у 36% (n = 23), а дефицит (<0,2 мг/л) – у 6% (n = 4) детей. Дефицит железа (<12,5 ммоль/л) установлен у 39% (n = 25) детей основной и контрольной групп. В большинстве случаев (33%, n = 22) был диагностирован латентный дефицит железа, который не сопровождался развитием железодефицитной анемии. Нормальные сывороточные уровни витаминов Е (19–35 мкмоль/л), В<sub>6</sub> (8–20 нг/мл), В<sub>9</sub> (≥3,0 нмоль/л) и В<sub>12</sub> (>125 пмоль/л) были зафиксированы у большинства детей (65%, 97%, 98%, 95% соответственно). Снижение уровня Са (<1,1 ммоль/л) отмечалось только у 5% (n = 3) детей. Показатели витаминно-минерального статуса детей с РРИ продемонстрировали низкую обеспеченность на уровне недостаточности и дефицита (табл. 5).

При сравнении витаминно-минерального статуса у детей основной (n = 50) и контрольной групп (n = 15) было выявлено, что достоверно чаще дефицит витаминов А, D и цинка отмечался у детей с РРИ (p < 0,05) (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение фактического питания и лабораторная оценка нутритивного статуса у детей с РРИ выявили недостаточность питания, что коррелирует с исследованиями, проведенными ранее [19, 20]. Состояние нутритивного статуса во многом определяет иммунный ответ и предрасположенность к респираторным заболеваниям [20, 21]. В нашем исследовании у детей установлена нутритивная недостаточность в форме гиповитаминозов и дефицита минералов, которые достоверно чаще встречались у детей с РРИ. Изучение фактического питания детей с РРИ продемонстрировало несбалансированность рациона, сниженный аппетит, нарушение режима приема пищи, наличие вредных пищевых стереотипов, а также полное или частичное отсутствие некоторых нутриентов в питании. В этой связи важным аспектом наблюдения за детьми с РРИ является индивидуальная оценка нутритивного статуса и, в частности, изучение фактического питания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство витаминов не синтезируются в организме, и ребенок должен получать их извне в соответствии с физиологической потребностью. Все обследованные дети, как в основной, так и в контрольной группах, имели недостаточность/дефицит жирорастворимых витаминов D (69%), А (40%), Е (35%) и минералов Zn (70%) и Fe (44%). В группе детей с РРИ дефицит витаминов D, А и Zn отмечался чаще, чем в контрольной группе (p < 0,05). Характеристика питания показала, что 82% детей с РРИ имели сниженный и избирательный аппетит, а 48% не имели полноценного завтрака. Оценка частоты потребления основных групп продуктов продемонстрировала низкое потребление мяса,

● **Таблица 5.** Показатели витаминно-минерального статуса у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями  
 ● **Table 5.** Indicators of vitamin and mineral status in children with recurrent respiratory infections

Параметры	n = 50
Витамин А, мг/л	0,318 ± 0,023
Витамин D, нг/мл	29,9 ± 0,65
Витамин Е, мкмоль/л	14,3 ± 0,23
Витамин В <sub>6</sub> , мкмоль/л	16,2 ± 0,43
Витамин В <sub>12</sub> , пмоль/л	246,6 ± 1,3
Фолиевая кислота, нмоль/л	17,6 ± 0,64
Цинк, мкмоль/л	11,5 ± 0,34
Железо, ммоль/л	10,6 ± 0,38
Магний, ммоль/л	0,885 ± 0,034
Са, мкмоль/л	1,17 ± 0,11

● **Рисунок 2.** Сравнение показателей обеспеченности витаминами А, D и Zn (p < 0,05)  
 ● **Figure 2.** Comparison of indicators of provision with vitamins А, D and Zn (p < 0.05)



рыбы, молочных продуктов в рационе. В структуре питания детей с РРИ обращает на себя внимание, что только 76% детей ежедневно ели мясо, всего 8% детей 2 раза в неделю ели рыбу, а частота ежедневного потребления молочных продуктов составляла 50%. Квота овощей, определяющих большую часть витаминно-минерального потенциала суточного рациона, у 84% детей с РРИ была снижена. Вместе с тем каждый третий ребенок (34%) потреблял еду быстрого приготовления (фастфуд), которая, как известно, не содержит достаточного количества витаминов и минералов, легкоусвояемых углеводов. Среди анкетированных родителей только 30% считают питание своего ребенка рациональным, большинство (70%) хотели бы сделать питание более разнообразным и сбалансированным. Установленные нами особенности рациона питания способны негативно влиять на витаминно-минеральный статус детей с РРИ.

Поступила / Received 05.05.2025  
 Поступила после рецензирования / Revised 10.06.2025  
 Принята в печать / Accepted 17.06.2025

## Список литературы / References

- Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections. Inter-society Consensus. *Ital J Pediatr.* 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
- Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ, Лелисева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. *PMЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):50–59. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
- Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ, Лелисева ИВ, Майкова ИД, Свиницкая ВИ et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59>.
- Грицинская ВЛ, Новикова ВП. Часто болеющие дети: новый взгляд на старую проблему. *Медицинский совет.* 2024;18(19):224–229. <https://doi.org/10.21518/ms2024-390>.
- Gritsinskaya VL, Novikova VP. Frequently ill children: A new vision of the old problem. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(19):224–229. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-390>.
- Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System—Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020;12(1):236. <https://doi.org/10.3390/nu12010236>.
- Pahwa H, Sharan K. Food and nutrition as modifiers of the immune system: a mechanistic overview. *Trends Food Sci. Technol.* 2022;123:393–403. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2022.03.017>.
- Munteanu C, Schwartz B. The relationship between nutrition and the immune system. *Front Nutr.* 2022;9:1082500. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1082500>.
- Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(4):1181. <https://doi.org/10.3390/nu12041181>.
- Wang X, Li X, Jin C, Bai X, Qi X, Wang J et al. Association Between Serum Vitamin A Levels and Recurrent Respiratory Tract Infections in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:756217. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.756217>.
- Lee GY, Han SN. The Role of Vitamin E in Immunity. *Nutrients.* 2018;10(11):1614. <https://doi.org/10.3390/nu10111614>.
- Pecora F, Persico F, Argentiero A, Neglia C, Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients.* 2020;12(10):3198. <https://doi.org/10.3390/nu12103198>.
- Venter C, Eyerich S, Sarin T, Klatt KC. Nutrition and the immune system: a complicated tango. *Nutrients.* 2020;12(3):818. <https://doi.org/10.3390/nu12030818>.
- Van Neerven RJ. Macronutrients, Micronutrients, and Malnutrition: Effects of Nutrition on Immune Function in Infants and Young Children. *Nutrients.* 2025;17(9):1469. <https://doi.org/10.3390/nu17091469>.
- Berti C, Socha P. Infant and Young Child Feeding Practices and Health. *Nutrients.* 2023;15(5):1184. <https://doi.org/10.3390/nu15051184>.
- Тапешкина НВ, Логунова ТД, Кизиченко НВ. Анализ питания детей, посещающих дошкольные организации различной формы собственности. *Гигиена и санитария.* 2022;101(7):802–808. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-802-808>.
- Ташешкина НВ, Логунова ТД, Кизиченко НВ. Analysis of nutrition of children attending preschool institutions of various forms of ownership. *Gigiena i Sanitariia.* 2022;101(7):802–808. (In Russ.) <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-7-802-808>.
- Черненко ЮВ, Гуменюк ОИ, Глушаков ИА, Глушак ВД. Некоторые аспекты формирования рационов питания детей разных возрастных групп. *PMЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):169–174. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-169-174>.
- Chernenkov Yu.V., Gumenyuk O.I., Glushakov I.A., Glushakova V.D. Some aspects of developing diets for children of different age groups. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):169–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-169-174>.
- Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Мачнева ЕБ, Щуцаева АН. Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей. *Медицинский совет.* 2020;10(10):65–73. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-65-73>.
- Zakharova IN, Dmitrieva YA, Machneva EB, Tshutsaeva AN. Taste sensations: history of study, evolutionary feasibility and strategies for forming correct taste preferences in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;10(10):65–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-65-73>.
- Marangoni F, Martini D, Scaglioni S, Sculati M, Donini LM, Leonardi F et al. Snacking in nutrition and health. *Int J Food Sci Nutr.* 2019;70(8):909–923. <https://doi.org/10.1080/09637486.2019.1595543>.
- Verdaci E, D'Auria E, Bosetti A, Di Profio E, Vizzuso S, Milanta C et al. Immunomodulatory diet in pediatric age. *Minerva Pediatr.* 2021;73(2):128–149. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.21.06214-9>.
- Дружинина НА, Насибуллина ЛМ, Мерзлякова ДР, Ахметшин РЗ, Ширяева ГП, Шагарова СВ. Особенности нутритивного статуса детей с рецидивирующей респираторной патологией. *Медицинский совет.* 2019;11(1):188–194. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-188-194>.
- Druzhinina NA, Nasibullina LM, Merzlyakova DR, Akhmetshin RZ, Shiryaeva GP, Shagarova SV. Features the nutritional status of children with relapsing respiratory pathology. *Meditsinskiy Sovet.* 2019;11(1):188–194. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-188-194>.
- Кремлевская СП, Музыка АД, Мелехина ЕВ, Фокина ВА, Барыкин ВИ, Мирзонов ВА, Горелов АВ. Влияние нутритивного статуса на течение и исходы острых респираторных заболеваний у детей, протекающих с поражением нижних отделов респираторного тракта. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(11):691–697. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-11-691-697>.
- Kremlevskaya SP, Muzyka AD, Melekhina EV, Fokina VA, Barykin VI, Mirzonov VA, Gorelov AV. Effect of nutritional status on the course and outcomes of acute respiratory infections in children affecting the lower respiratory tract. *RMI. Medical Review.* 2020;4(11):691–697. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-11-691-697>.
- Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC. Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(4):919–971. <https://doi.org/10.1128/CMR.00119-16>.

## 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:

**Сафина Асия Ильдусовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru)

**Мансурова Гюзель Шамильевна**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; [gsm98@mail.ru](mailto:gsm98@mail.ru)

**Закиров Ильнур Илгизович**, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; [zakirov.ilnur@inbox.ru](mailto:zakirov.ilnur@inbox.ru)

## Information about the authors:

**Asiya I. Safina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [safina\\_asia@mail.ru](mailto:safina_asia@mail.ru)

**Guzel Sh. Mansurova**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [gsm98@mail.ru](mailto:gsm98@mail.ru)

**Ilnur I. Zakirov**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after Professor E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; [zakirov.ilnur@inbox.ru](mailto:zakirov.ilnur@inbox.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. Э.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 клинического 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 С. Жоао 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 SIPPS, 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.



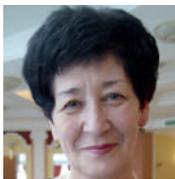
**Амарян Гаяне Геворговна**, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни МК «Арабкир» – Института здоровья детей и подростков. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



**Балькова 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.



**Вайлова 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 «РНМУ 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.



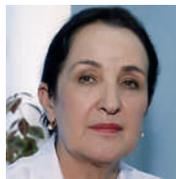
**Ершова Ирина Борисовна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» МЗ РФ. Область научных интересов – состояние здоровья и качества жизни детей, находящихся в условиях трудной жизненной ситуации 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 «РНМУ 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».



**Краснорutzкая 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 послеподипломного 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 ФГБОУ 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 заведующей 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 послеподипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



**Эрдес 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».