

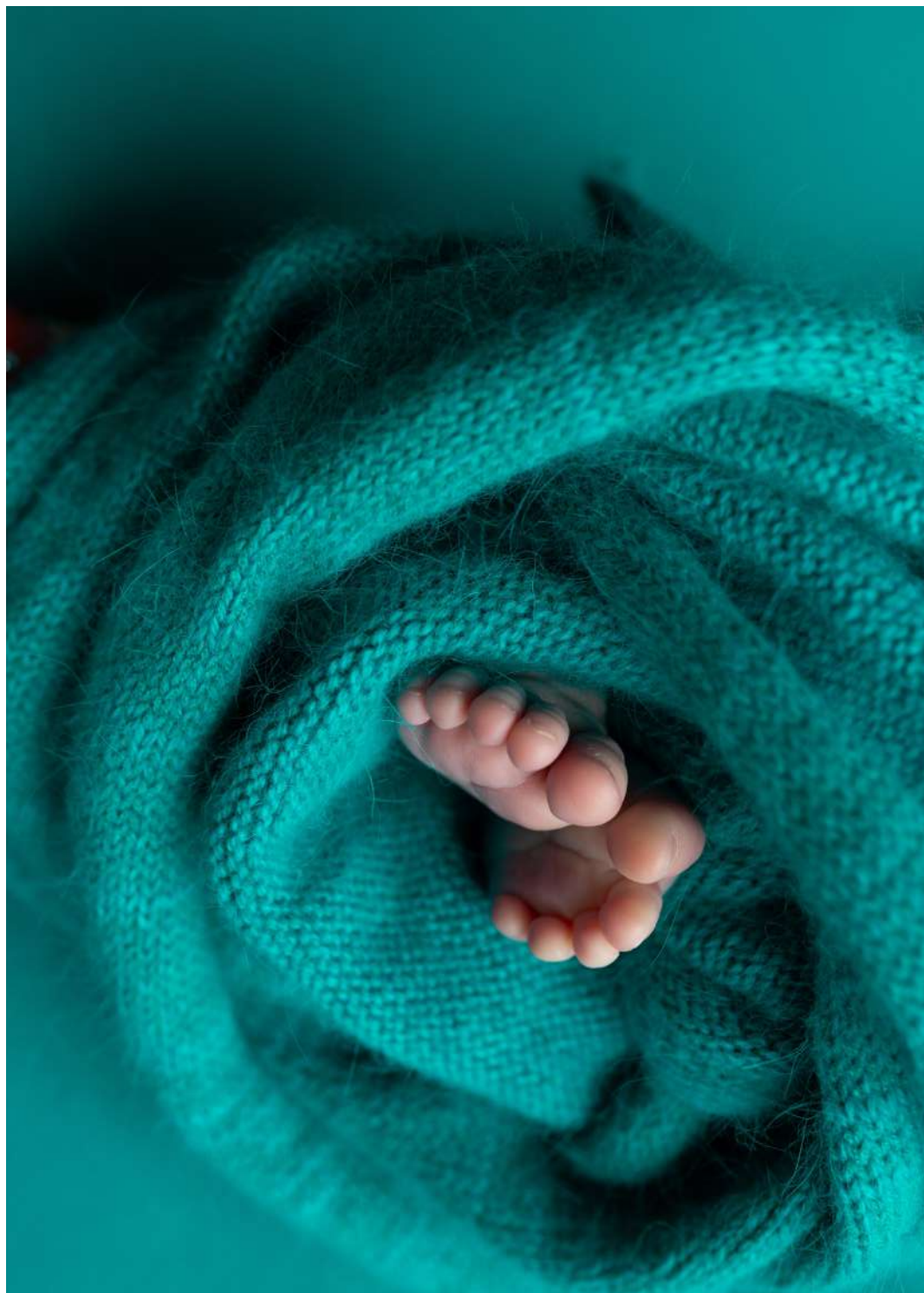


ISSN 2079-701X (Print)
ISSN 2658-5790 (Online)

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2025 | Том 19 | № 19

MEDICAL COUNCIL | MEDITSINSKIY SOVET



ПЕДИАТРИЯ
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.

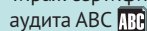
Печать: ООО ПК «Фонтеграфика»

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

Дата выхода в свет 28 ноября 2025 г.

Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного



© 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. Минускин 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:
REMEDIIUM GROUP LLC

Editor-in-Chief:

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

Editorial office:

Responsible to sign-off: Yulia Cherednichenko

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

Executive Secretary: Mariya Panarina

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

Promotion and Distribution Department:

podpiska@remedium.ru

Address of the founder and editorial office:

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

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

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8.

Website of REMEDIUM GROUP LLC:

<https://remedium.ru>

Website of the journal:

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

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

Certificate of Registration of Print Media
No.ФЦ77-30814 of December 26, 2007

Catalogue Press of Russia –
subscription index 88144.

Russian Post Catalog –
subscription index П5802

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

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

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

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

Printing house PK "Fontografika" LLC:

29, Bldg. 4, Trubnaya St., Moscow, 127051, Russia.
The Issue was sent to the printer on
November 28, 2025.

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

of Circulation Audit ABC

© Medical Council, 2025

Year of journal foundation: 2007

Publication frequency: 23 issues per year

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

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

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

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

The journal is indexed in the following systems:



List of thematic issues of the journal

No.1	Pediatrics <i>Issue chief editor Irina N. Zakharova</i>	31.03.2025
No.2	Dermatology / Cosmetology <i>Issue chief editor Olga V. Zhukova</i>	31.03.2025
No.3	Neurology / Rheumatology <i>Issue chief editor Vladimir A. Parfenov</i>	31.03.2025
No.4	Obstetrics and Gynecology <i>Issue chief editor Gennadiy T. Sukhikh</i>	30.04.2025
No.5	Polyclinic <i>Issue chief editor Aydar A. Ishmukhametov</i>	30.04.2025
No.6	Endocrinology / Cardiology <i>Issue chief editor Tatiana Yu. Demidova</i> <i>Issue chief editor Elizaveta P. Panchenko</i>	30.04.2025
No.7	Otorhinolaryngology <i>Issue chief editor Valeriy M. Svistushkin</i>	30.04.2025
No.8	Gastroenterology <i>Issue chief editor Igor V. Maev</i>	31.05.2025
No.9	Pulmonology / 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*)

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

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

Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (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*)

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

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

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

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

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

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

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 усовершенствования врачей; Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии (Ташкент, Узбекистан) (*педиатрия, гастроэнтерология*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Салухов В.В., д.м.н., профессор, 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*)

Свиштукин 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*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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



Editor in Chief of the Journal:

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

Editor in Chief of the Issue:

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

Editorial Review Board:

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

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

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

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

I.A. Apolikhina, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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. Vladimirsky (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., Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky (Moscow, Russia) (*Surgery*)

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

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

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

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

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

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

A.A. Erovenkov, 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.), Ass. Prof., 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., Sverzhhevskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia) (*Otorhinolaryngology*)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

V.P. Nikolaenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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*)

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

V.V. Salukhov, Dr. Sci. (Med.), Prof., 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, 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 8

Неонатология

- Новикова В.П., Магомедова Д.М., Кукес Е.А., Янковская О.С., Чуков С.С., Мыслинчук Е.С.
Метаболический подход к оценке эффективности лечения младенческих колик пробиотиком *Lactobacillus reuteri* LR92 у детей, находящихся на грудном вскармливании 15

Здоровый ребенок

- Захарова И.Н., Чурилова В.Д.
«Бежевое материнство»: вред для ребенка с позиций цветовосприятия и развития головного мозга 28

Бронхопульмонология и отоларингология

- Потапова Н.Л.
Бронхиты у детей: обратите внимание на респираторное здоровье 39
- Закирова А.М., Мороз Т.Б., Файзуллина Р.А., Вахитов Х.М., Пальмова Л.Ю., Салманидина Д.Р., Кадриев А.Г., Рашитова Э.Л., Привилияну А.П., Кадриев А.А., Киселев Р.П.
Кашель у детей: возможности растительной терапии 46
- Сафина А.И.
Фарингиты и тонзиллиты (тонзиллофарингиты) у детей: тактика врача-педиатра 55
- Доровская Н.Л., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л.
Современные методы лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций у детей 62
- Гадельшина Д.М., Борисова О.В.
Постковидный синдром в практике педиатра 72
- Денисова А.Р., Денисова В.Д., Лурье Е.В.
Когда кашель надо лечить: выбор терапии 79
- Тулупов Д.А., Карпова Е.П.
Амоксициллин в лечении острой оториноларингологической патологии у детей: анахронизм или современный эффективный препарат? 86
- Вахитов Х.М., Ишбулдина А.В., Вахитова Л.Ф., Лоскутова Е.В., Закирова А.М., Ибрагимов Ж.Р., Волянюк Е.В., Сердинская И.Н., Яздани Е.В.
Оценка эффективности комплексных препаратов в терапии обструктивного синдрома у детей 94

Эндокринология

- Витебская А.В., Тоболева С.А.
Место глюкометров в реальной клинической практике 100
- Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Лукина Н.Г., Бунтовская А.С., Трандина А.Е., Глушаков Р.И.
Ожирение у детей, связанное с полиморфизмом гена рецептора лептина (*LEPR: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*) 108
- Чубаров Т.В., Петеркова В.А., Жданова О.А., Шаршова О.Г., Гребенникова И.В.
Влияние лираглутида на уровни адипокинов и инкретинов у детей с ожирением 114

Гастроэнтерология

- Кошурникова А.С., Османов И.М., Скоробогатова Е.В., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н.
Роль видеокапсульной эндоскопии у детей с заболеваниями кишечника 122
- Камилова А.Т.
Новые аспекты диагностики, профилактики и лечения целиакии у детей 130
- Гостюхина А.Д., Дмитриева Ю.А., Захарова И.Н.
Особенности диагностики целиакии у детей с дефицитом иммуноглобулина 138
- Пшеничникова И.И., Трунина И.И., Окулова О.А., Тележникова Н.Д., Тепаев Р.Ф., Османов И.М., Борзакова С.Н., Захарова И.Н., Соколов А.А., Ежов М.В.
Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у ребенка: клинический эффект регулярного афереза липопротеинов в многопрофильном педиатрическом стационаре 145
- Кокорев Д.А., Стражина Е.А., Кабанова Н.П., Янковская З.А., Константинов Д.Ю., Лямин А.В.
Особенности факторов патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, участвующих в развитии некротизирующего энтероколита 154
- Завьялова А.Н., Яковлева М.Н., Лисица И.А., Новикова В.П.
Диетическое лечение и нутритивная поддержка детей при недостаточности питания: методологические подходы (лекция) 166
- Захарова И.Н., Оробинская Я.В.
Питание как фактор развития мозга и когнитивных способностей ребенка 183

Нефрология/урология

- Сафина А.И.
Эффективность и безопасность растительного лекарственного препарата в комплексной терапии острого пиелонефрита у детей раннего возраста 193
- Захарова И.Н., Османов И.М., Чурилова В.Д., Бекмурзаева Г.Б., Анисимова П.Д.
Микробиом и мочекаменная болезнь: новые возможности профилактики 201

Дерматология

- Касихина Е.И., Острцова М.Н., Уткин П.С., Полевщикова С.А., Солнцев В.В., Солнцева В.К., Жукова О.В., Исмагуллаева С.С., Жучкина А.В.
Клиническая и лабораторная диагностика керииона Цельса у детей 212

Аллергология и иммунология

- Гирин А.А., Толмачева Л.В., Заплатников А.Л., Малхасян М.В., Лалетина Е.В.
Изменения в частоте носительства *Streptococcus pneumoniae* и в структуре его серотипового состава у организованных детей дошкольного возраста на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции 219
- Мордык А.В., Ароян А.Р., Милещкий А.В., Татаринцева М.П.
Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностике туберкулеза у дошкольников и младших школьников 228
- Бережная И.В., Захарова И.Н., Оробинская Я.В., Дмитриева Д.К.
Сложности диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии у младенцев 236
- Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Власова С.А., Зайцева С.В., Савицкая Н.А., Беляева Т.Ю., Куликов А.В.
Рекуррентные респираторные инфекции – современные возможности педиатра 248

Практика

- Первишко О.В., Захарова И.Н.
Уровни сыровоточных провоспалительных цитокинов у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции 255

Трудный диагноз

- Баранова Е.Е., Османов И.М., Майкова И.Д., Скоробогатова Е.В., Полякова Ж.В., Ефремова Е.Е., Шулешко О.В., Афанасьева Е.А., Захарова И.Н.
Клинический случай CNOT3-синдрома у девочки 10 лет 262
- Пшеничникова И.И., Захарова И.Н., Пупыкина В.В., Борзакова С.Н., Тележникова Н.Д., Сластикова Е.С., Садыкова Д.И., Васильев П.А., Захарова Е.Ю., Ежов М.В.
Ситостеролемиа – редкое заболевание с тяжелыми клиническими проявлениями 268
- Фурман Е.Г., Лоскутова М.А., Биянов А.Н., Боталова И.В., Никонова О.Е., Мушинская М.В.
Клинический случай новообразования сердца у четырнадцатилетнего подростка 280

Школа педиатра

- Захарова И.Н., Гусева Н.Б., Чурилова В.Д., Оробинская Я.В., Оробинский С.Б.
Что нужно знать педиатру о фимозе и обрезании: исторический и современный взгляд 288
- Евдокимова Т.А., Ковтун Т.А., Анджели А.Е., Яблокова Ю.С.
Возможности вскармливания детей с онкологическими заболеваниями с учетом вкусовой чувствительности на амбулаторном этапе 296
- Захарова И.Н., Чурилова В.Д.
Почему педиатру необходимо знать о нейрофизиологических основах левшества и леворукости у детей 304
- Пшеничникова И.И., Ежов М.В., Пупыкина В.В., Османов И.М., Лаврова Т.Р., Тебенникова Т.А., Варакина Е.Е., Кузнецова А.О., Борзакова С.Н., Мирошина А.В., Захарова И.Н.
Какие клинические и поведенческие факторы определяют раннее сосудистое старение у детей с семейной гиперхолестеринемией? 313
- Анджель А.Е., Малахов А.Б., Антонян И.А., Гутырчик Т.А., Бережанский П.В., Деева Е.В.
Цитокиновый профиль и концентрация витамина D у детей с острым бронхитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности 329
- Антонова А.А., Сагитова Г.Р., Макухина Л.П., Яманова Г.А., Уктамов Ж.К., Магомедова С.А.
Клинический случай перикардита у ребенка после хирургической коррекции врожденного порока сердца 338
- Таранушенко Т.Е., Теппер Е.А.
Школьная адаптация по результатам оценки эмоционально-поведенческих реакций первоклассников в течение учебного года 344
- Турдиева Ш.Т., Ганиева Д.К.
Клинические особенности гельминто-протозойных инфекций у подростков 352

Content

News, discoveries and events 8

Neonatology

- Novikova O.S., Magamedova D.M., Kukes E.A., Yankovskaya O.S., Chukov S.S., Myslinchuk E.S.
Metabolomic approach to evaluating the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic treatment for infantile colic in breastfed children 15

Healthy child

- Zakharova I.N., Churilova V.D.
Beige motherhood: Harm to children in terms of colour perception and brain development 28

Bronchopulmonology, otorhinolaryngology

- Potapova N.L.
Bronchitis in children: Pay attention to respiratory health 39
- Zakirova A.M., Moroz T.B., Fayzullina R.A., Vakhitov Kh.M., Palmova L.Yu., Salmanidina D.R., Kadriev A.G., Rashitova E.L., Privilyanu A.P., Kadriev A.A., Kiselev R.P.
Cough in children: Possibilities of herbal therapy 46
- Safina A.I.
Pharyngitis and tonsillitis (tonsillopharyngitis) in children: A pediatrician's approach 55
- Dorovskaya N.L., Melnikova I.M., Mizernitskiy Yu.L.
Modern methods of treatment and prevention of herpesvirus infections in children 62
- Gadelshina D.M., Borisova O.V.
Postcovid syndrome pediatrician's practice 72
- Denisova A.R., Denisova V.D., Lurie E.V.
When to get treatment for coughing: A choice of treatment 79
- Tulupov D.A., Karpova E.P.
Amoxicillin in the treatment of pediatric acute otolaryngological pathology: An anachronism or a modern effective drug? 86
- Vakhitov Kh.M., Ishbul'dina A.V., Vakhitova L.F., Loskutova E.V., Zakirova A.M., Ibragimova Zh.R., Volyanyuk E.V., Serdinskaya I.N., Yazdani E.V.
Evaluation of the efficacy of combination drugs in the treatment of broncho-obstructive syndrome in children 94

Endocrinology

- Vitebskaya A.V., Toboleva S.A.
The place of glucometers in real clinical practice 100
- Evdokimova N.V., Novikova V.P., Lukina N.G., Buntovskaya A.S., Trandina A.E., Glushakov R.I.
Obesity in sibs associated with leptin receptor gene polymorphism (*LEPR: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*) 108
- Chubarov T.V., Peterkova V.A., Zhdanova O.A., Sharshova O.G., Grebennikova I.V.
The effect of liraglutide on adipokine and incretin levels in children with obesity 114

Gastroenterology

- Koshurnikova A.S., Osmanov I.M., Skorobogatova E.V., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N.
The role of video capsule endoscopy in children with intestinal diseases 122
- Kamilova A.T.
New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children 130
- Gostyukhina A.D., Dmitrieva Yu.A., Zakharova I.N.
The options of celiac disease diagnostics in children with immunoglobulin A deficiency 138
- Pshenichnikova I.I., Trunina I.N., Okulova O.A., Telezhnikova N.D., Tepaev R.F., Osmanov I.M., Borzakova S.N., Zakharova I.N., Sokolov A.A., Ezhov M.V.
Homozygous familial hypercholesterolemia in a child: A clinical effect of regular lipoprotein apheresis in a multispecialty children's hospital 145
- Kokorev D.A., Strazhina E.A., Kabanova N.P., Yankovaya Z.A., Konstantinov D.Yu., Lyamin A.V.
Features of virulence factors of the *Enterobacteriaceae* involved in the necrotizing enterocolitis development 154
- Zavyalova A.N., Yakovleva M.N., Lisitsa I.A., Novikova V.P.
Dietary treatment and nutritional support for children with malnutrition: Methodological approaches (lecture) 166
- Zakharova I.N., Orobinskaya Ya.V.
Nutrition as a factor for children's brain and cognitive development 183

Nephrology / Urology

- Safina A.I.
Efficacy and safety of herbal medicine in complex therapy of acute pyelonephritis in young children 193
- Zakharova I.N., Osmanov I.M., Churilova V.D., Bekmurzaeva G.B., Anisimova P.D.
Microbiome and urolithiasis: new possibilities for prevention 201

Dermatology

- Kasikhina E.I., Ostretsova M.N., Utkin P.S., Polevshchikova S.A., Solntsev V.V., Solntseva V.K., Zhukova O.V., Ismatullaeva S.S., Zhuchkina A.V.
Clinical and laboratory diagnosis of kerion Celsi in children 212

Allergology and immunology

- Girina A.A., Tomracheva L.V., Zaplatnikov A.L., Malkhasyan M.V., Laletina E.V.
Changes in *S. pneumoniae* carriage rates and its serotype composition structure in the institutionalized preschool children due to pneumococcal vaccination 219
- Mordyk A.V., Aroyan A.R., Miletskiy A.V., Tatarintseva M.P.
Recombinant tuberculosis allergen test in the diagnosis of tuberculosis in preschoolers and primary school children 228
- Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Orobinskaya Ya.V., Dmitrieva D.K.
Challenges in diagnosing non-IgE dependent food allergy in infants 236
- Lokshina E.E., Zaytseva O.V., Vlasova S.A., Zaytseva S.V., Savitskaya N.A., Belyaeva T.Yu., Kulikov A.V.
Recurrent respiratory infections – modern possibilities of a pediatrician 248

Practice

- Pervishko O.V., Zakharova I.N.
Serum inflammatory cytokine levels in children with perinatal HCV infection 255

Difficult diagnosis

- Baranova E.E., Osmanov I.M., Maykova I.D., Skorobogatova E.V., Polyakova Z.V., Efremova E.E., Shuleshko O.V., Afana E.A., Zakharova I.N.
A clinical case of CNOT3 syndrome in a 10-year-old girl 262
- Pshenichnikova I.I., Zakharova I.N., Pupykina V.V., Borzakova S.N., Telezhnikova N.D., Slastnikova E.S., Sadykova D.I., Vasiliev P.A., Zakharova E.Yu., Ezhov M.V.
Sitosterolemia is a rare disease with severe clinical manifestations 268
- Furman E.G., Loskutova M.A., Biyanov A.N., Botalova I.V., Nikonova O.E., Mushinskaya M.V.
A clinical case of a neoplasm of the heart in a fourteen-year-old teenager 280

Pediatrician school

- Zakharova I.N., Guseva N.B., Churilova V.D., Orobinskaya Ya.V., Orobinsky S.B.
What a pediatrician needs to know about phimosis and circumcision: Historical and contemporary views 288
- Evdokimova T.A., Kovtun T.A., Andzhel A.E., Kumirova E.V., Yablokova Yu.S.
The possibility of feeding children with cancer, taking into account taste sensitivity at the outpatient stage 296
- Zakharova I.N., Churilova V.D.
Why a pediatrician needs to know about the neurophysiological mechanisms underlying left-sidedness and left-handedness in children 304
- Pshenichnikova I.I., Ezhov M.V., Pupykina V.V., Osmanov I.M., Lavrova T.V., Tebenkova T.A., Varakina E.E., Kuznetsova A.O., Borzakova S.N., Miroshina A.V., Zakharova I.N.
What clinical and behavioral factors determine early vascular aging in children with familial hypercholesterolemia? 313
- Andzhel A.E., Malakhov A.B., Antonyan I.A., Gutyrchik T.A., Berezhanskiy P.V., Deeve E.V.
Cytokine profile and Vitamin D concentration in children with acute bronchiolitis depending on respiratory distress severity 329
- Antonova A.A., Sagitova G.R., Makukhina L.P., Yamanova G.A., Uktamov Zh.K., Magomedova S.A.
Clinical case of pericarditis in a child after surgical correction of congenital heart disease 338
- Taranushenko T.E., Tepper E.A.
School adaptation based on the results of the assessment of emotional-behavioral reactions of first-graders during the academic year 344
- Turdieva ShT., Ganieva D.K.
Clinical features of helminth – protozoal infections in adolescents 352

Метаболомный подход к оценке эффективности лечения младенческих колик пробиотиком *Lactobacillus reuteri* LR92 у детей, находящихся на грудном вскармливании

В.П. Новикова^{1✉}, novikova-vp@mail.ru, Д.М. Магамедова¹, Е.А. Кукес², О.С. Янковская¹, С.С. Чуков¹, Е.С. Мыслинчук¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2

² Московская областная детская клиническая травматолого-ортопедическая больница; 107113, Россия, Москва, Поперечный просек, д. 3

Резюме

Введение. Симптомы младенческих колик максимально проявляются на шестой неделе жизни и прекращаются самостоятельно после 4–6-месячного возраста, что позволяет считать их доброкачественным, самоизлечивающимся состоянием. Необходимость лечения колик обусловлена негативным влиянием на семью чрезмерного плача младенца и наличием отдаленных последствий у колик. Доказана эффективность бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 у детей, находящихся на естественном вскармливании. Возрастает интерес к исследованию штамма LR92, однако механизм его действия не изучен. **Цель.** Оценить влияние и безопасность приема пробиотика Максилак® Бэби капли (*Lactobacillus reuteri* LR92) на выраженность младенческих колик и динамику продукции микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой у детей на грудном вскармливании.

Материалы и методы. Проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией и группой сравнения: 38 детей в возрасте от 1 до 5 мес., находящихся на грудном вскармливании с диагнозом «младенческие колики». Пациенты были рандомизированы на две группы: основная группа (17 детей) получала пробиотик Максилак® Бэби, капли для приема внутрь, группа сравнения (21 детей) не получала пробиотиков. Исследование метаболома мочи проведено методом газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием современного хроматографического оборудования.

Результаты. У детей с коликами выявлены значимые изменения метаболома мочи, отражающие нарушения кишечной абсорбции, энергетического метаболизма и микробиоценоза. На фоне приема пробиотика отмечено полное купирование колик к 14-му дню у 100% детей основной группы (в группе сравнения только у 20%); снижение содержания в моче короткоцепочечных жирных кислот; изменение уровней нейромедиаторов; отсутствие побочных эффектов.

Выводы. Пробиотик Максилак® Бэби продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении младенческих колик, что подтверждено клиническими и метаболомными исследованиями. Механизм действия связан с нормализацией микробиоценоза, метаболических процессов и нейромедиаторного статуса.

Ключевые слова: младенческие колики, *Lactobacillus reuteri* LR92, метаболом, короткоцепочечные жирные кислоты, органические кислоты в моче, газовая хроматография – масс-спектрометрия

Для цитирования: Новикова ВП, Магамедова ДМ, Кукес ЕА, Янковская ОС, Чуков СС, Мыслинчук ЕС. Метаболомный подход к оценке эффективности лечения младенческих колик пробиотиком *Lactobacillus reuteri* LR92 у детей, находящихся на грудном вскармливании. *Медицинский совет*. 2025;19(19):15–26. <https://doi.org/10.21518/ms2025-402>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolomic approach to evaluating the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic treatment for infantile colic in breastfed children

Valeriya P. Novikova^{1✉}, novikova-vp@mail.ru, Dinara M. Magamedova¹, Evgeniia A. Kukes², Olga S. Yankovskaya¹, Serafim S. Chukov¹, Ekaterina S. Myslinchuk¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg; 194100, Russia

² Moscow Regional Children's Clinical Traumatological and Orthopedic Hospital; 3, Poperechny Prosek St., Moscow, 107113, Russia

Abstract

Introduction. Symptoms typically peak around the sixth week of life and resolve spontaneously by 4–6 months of age, which is why colic is generally considered a benign and self-limiting condition. The need for treatment arises from the negative impact of excessive crying on the infant's family, as well as the potential long-term consequences of colic. The effectiveness

of *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in breastfed infants has been demonstrated. Recently, there has been growing interest in the LR92 strain; however, its mechanism of action remains unclear.

Aim. To study the urine metabolome in 1–4 month-old breastfed infants receiving *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic (Maxilac® Baby drops) for the treatment of infantile colic, identify probable mechanisms of action of this probiotic, and assess its safety.

Materials and methods. A clinical post-registration open observational prospective single-center study with minimal intervention and a comparison group was conducted: 38 children aged 1 to 5 months who were breastfed and diagnosed with infantile colic. Patients were divided into two groups: the main group (17 children) received Maxilac® Baby probiotic drops for oral administration, the comparison group (21 children) did not receive probiotics. Urine metabolome analysis was performed using gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) with modern chromatographic equipment.

Results and discussion. Children with colic showed significant changes in urine metabolome, reflecting impaired intestinal absorption, energy metabolism, and microbiocenosis. Following treatment with probiotic, complete resolution of colic by day 14 was observed in 100% of children in the main group (compared to only 20% in the comparison group); decreased urine content of short-chain fatty acids; changes in neurotransmitter levels indicating suppression of excitatory and stimulation of inhibitory neurotransmitters; absence of side effects.

Conclusions. Maxilac® Baby probiotic demonstrated high efficacy and safety in treating infantile colic, confirmed by clinical and metabolomic studies. The mechanism of action is associated with normalization of microbiocenosis, metabolic processes, and neurotransmitter status.

Keywords: infantile colic, *Lactobacillus reuteri* LR92, metabolome, short-chain fatty acids, organic acids in urine, gas chromatography-mass spectrometry

For citation: Novikova OS, Magamedova DM, Kukes EA, Yankovskaya OS, Chukov SS, Myslinchuk ES. Metabolomic approach to evaluating the effectiveness of *Lactobacillus reuteri* LR92 probiotic treatment for infantile colic in breastfed children. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):15–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-402>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно многочисленным исследованиям, частота колик составляет от 2 до 73% [1–4]. Согласно Римским критериям IV колики включают все нижеперечисленное: младенец в возрасте до 5 мес. на момент начала и окончания симптомов; повторяющиеся и продолжительные периоды плача, беспокойства или раздражительности, о которой сообщают лица, осуществляющие уход, возникающие без очевидной причины и которые не могут быть предотвращены или устранены лицами, осуществляющими уход; отсутствие признаков задержки развития, лихорадки или болезни с клиническими признаками, т. е. красных флагов или симптомов тревоги [5]. Симптомы тревоги, свидетельствующие о наличии органических заболеваний, включают лихорадку, упорные срыгивания, в т. ч. с приступами кашля, плоскую весовую кривую, появление слизи и крови в стуле, пассивное напряжение брюшной стенки, отказ от еды, вздутие живота, наличие симптомов атопического дерматита и других признаков атопии, упорные запоры [5].

Симптомы колик достигают пика примерно на шестой неделе жизни, а прекращаются естественным образом после 4–6-месячного возраста [6], что позволяет считать их доброкачественным, самоизлечивающимся состоянием.

Необходимость лечения этого состояния обусловлена негативным влиянием чрезмерного плача на семью младенца и наличием у них отдаленных последствий, таких как мигрень, нарушение сна и поведения, гиперактивность, снижение интеллекта и когнитивные расстройства, нарушение пищевого поведения, атопические заболевания и функциональные заболевания ЖКТ [6–8].

Для подбора адекватной терапии необходимо знание патогенеза колик. Считается, что он многофакторный, однако в последние годы большое значение придают

нарушению кишечной микробиоты у младенцев [9–12]. Установлено, что за счет существования оси «кишечная микробиота – мозг» бактерии оказывают как местные, так и центральные эффекты на восприятие боли и возбудимость [13, 14]. Микробиота кишечника и мозг взаимодействуют друг с другом различными способами, в т. ч. через продукты метаболизма самой микробиоты – короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), нейропептиды и другие метаболиты [15–18]. Свойства КЦЖК в отношении различных органов и систем организма достаточно хорошо изучены.

КЦЖК, в частности бутират, ацетат и пропионат, служат основным источником энергии для колоноцитов [19]. Бутират способствует поддержанию целостности эпителиального барьера, стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, а также регулирует экспрессию белков плотных контактов (tightjunctions) [20]. Это важно для предотвращения транслокации патогенов и поддержания нормальной проницаемости кишечника. КЦЖК также оказывают противовоспалительный эффект, модулируя выработку цитокинов, в т. ч. снижая продукцию провоспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) [21]. Механизм этого эффекта включает ингибирование активности ядерного фактора NF-κB, ключевого регулятора воспалительного ответа [21].

КЦЖК влияют на моторную функцию кишечника путем активации специфических рецепторов на энтероэндокринных клетках, что способствует высвобождению гормонов, регулирующих перистальтику (например, серотонин, пептид YY) [20]. Это обеспечивает более эффективное продвижение химуса и поддержание нормального ритма опорожнения кишечника. Кроме этого, КЦЖК играют ключевую роль во взаимодействии оси «кишечник – мозг»

(gut – brainaxis), участвуя в модуляции нейроэндокринных и нейровоспалительных процессов [22]. Пропионат и ацетат могут проникать в системный кровоток и, преодолевая гематоэнцефалический барьер, оказывать влияние на нейрональные сети [23], воздействовать на синтез и высвобождение таких нейромедиаторов, как серотонин, дофамин и γ -аминомасляная кислота (ГАМК). Это происходит как через прямое влияние на клетки энтероэндокринной системы в кишечнике, так и опосредованно через изменения в составе микробиоты [24].

Благодаря снижению уровня провоспалительных цитокинов и участию в регуляции барьерных функций КЦЖК могут оказывать защитное действие на нервную систему. Такие эффекты особенно значимы при воспалительных и нейродегенеративных патологиях, где ключевую роль играет хроническое воспаление [21, 22]. В то же время метаболомные исследования у детей при младенческих коликах единичны. Предполагается, что механизм влияния КЦЖК на младенческие колики связан с регулированием синтеза ряда нейромедиаторов и сигнальных молекул, влияющих на моторику и висцеральную чувствительность [2]. При недостатке КЦЖК или их дисбалансе может возникать нарушение перистальтики и повышенная чувствительность к боли, что способствует возникновению характерных симптомов колик [25].

Оценку продукции КЖК и нейропептидов можно проводить в разных субстратах; их уровень в моче отражает не только кишечную абсорбцию и нарушения энергетического метаболизма, но и активность работы кишечной микробиоты. Протеом мочи менее сложный, чем протеом сыворотки крови и тканей, содержит гораздо большее количество низкомолекулярных метаболитов, и их концентрация в моче выше, чем в сыворотке крови или тканях. Моча напрямую отражает пищевой и микробный метаболизм [26]. Однако метаболом мочи при коликах ранее не изучался.

Одной из ведущих стратегий лечения колик является назначение пробиотиков, в первую очередь бактерий *Lactobacillus reuteri* [27–30]. Факторы, обуславливающие эффекты *L. reuteri*, хорошо изучены, это устойчивость колоний *L. reuteri* к низким значениям pH и солям желчи; способность *L. reuteri* прикрепляться к муцину, кишечному эпителию и к эпителиальным клеткам кишечника; производство метаболитов, оказывающих антимикробное и иммуномодулирующее действие, самым изученным из которых является реутерин, ингибирующий широкий спектр микроорганизмов, в основном грамотрицательных бактерий, в то время как сами штаммы *L. reuteri* проявляют к нему выраженную устойчивость. Некоторые штаммы *L. reuteri*, помимо реутерина, продуцируют и другие антимикробные вещества: молочную кислоту, уксусную кислоту, этанол, реутерициклин, благодаря чему *L. reuteri* эффективен против различных бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта: *Helicobacter pylori*, *E. coli*, *Clostridium difficile* и сальмонелла. За счет метаболитов, имеющих противовирусные свойства, *L. reuteri* эффективен против пневмовирусов, цирковирусов, ротавирусов, вирусов Коксаки и папилломавирусов.

Кроме того, имеются сообщения, что *L. reuteri* также останавливает рост и убивает различные виды *Candida*; некоторые штаммы *L. reuteri* подавляют продукцию ряда провоспалительных цитокинов, влияют на различные иммунные клетки, участвуют в синтезе фолатов и гамма-аминомасляной кислоты, одного из важнейших тормозящих нейромедиаторов (ГАМК), что обуславливает влияние микроорганизма на висцеральную чувствительность [28]. F. Savino et al. в 2018 г. показали, что *L. reuteri* DSM17938 снижает восприятие боли двумя путями: через переходный рецепторный потенциал ваниллоидный канал 1, влияя на калийзависимую активность кальциевых каналов и снижение вызванных капсаицином и растяжением потенциалов действия спинномозговых нервов [31]. В работе I. Hojsak 2019 г. при использовании этого же штамма выявлено снижение уровня фекального кальпротектина на фоне лечения [32].

По данным В. Новиковой, у детей, получавших *L. reuteri* DSM17938, на фоне снижения уровня *Bacillus megaterium*, *Bacteroides fragilis* и *Prevotella ruminicola* отмечалось снижение уровня зонулина [28]. Таким образом, количественные и качественные изменения состава микроорганизмов трансформируют уровень КЦЖК и других кишечных метаболитов, приводя к срыву адаптации, развитию воспаления в слизистой оболочке кишечника. В процессе воспаления усиливается проницаемость слизистой оболочки кишки, что ассоциируется с активацией иммунокомпетентных клеток, высвобождением активных молекул и провоспалительных цитокинов, экспрессией toll-like-рецепторов на чувствительных нейронах энтеральной нервной системы спинного мозга, а также возникновением феномена висцеральной гипералгезии. Данный феномен обусловлен, с одной стороны, сформированной ноцицептивной системой, с другой – незрелостью антиноцицептивных, нейрогуморальных механизмов. И до тех пор, пока ингибирующая система не придет в равновесие с возбуждающей, ребенок будет сохранять повышенную чувствительность на любые, порой даже безобидные раздражители.

Следует отметить, что эффекты различных штаммов *L. reuteri* специфичны. Международные согласительные документы рекомендуют назначение бактерий *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 [27–30], причем доказана эффективность этих бактерий только у детей, находящихся на естественном вскармливании. Однако в литературе можно встретить информацию и о других штаммах. Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании с участием 145 здоровых беременных женщин было установлено, что пренатальный прием матерью пробиотика LR92 в течение последних 4 нед. беременности может предотвратить возникновение и уменьшить тяжесть течения колик у детей. У детей, рожденных от матерей, получавших плацебо, вероятность возникновения младенческих колик была в 2,4 раза выше, чем у детей, рожденных от матерей из группы приема *L. reuteri* LR92 DSM 26866 (95% доверительный интервал 1,18–4,73). Степень тяжести колик была значительно ниже в группе детей, чьи матери получали *L. reuteri* LR92 ($p = 0,01$) [29]. Следовательно, есть

основание предполагать, что *LR92*, являясь естественными микроорганизмами, которые в норме присутствуют в желудочно-кишечном тракте и которые изначально были выделены из грудного молока, будут позитивно влиять на разрешение младенческих колик.

Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) рекомендуют использование пробиотика *Lactobacillus reuteri LR92* (капли Максилак® Бэби) для лечения функциональных заболеваний ЖКТ у младенцев [33]. Пробиотический продукт Максилак® Бэби содержит в своем составе штамм бактерий, имеющий статус QPS («Квалифицированная презумпция безопасности»), что является гарантией соответствия европейским стандартам безопасности пробиотиков. Пробиотический продукт Максилак® Бэби, содержащий бактерии штамма *Lactobacillus reuteri LR92*, не изучался ранее с позиций оценки динамики уровней ключевых метаболитов, связанных с функционированием оси «микробиота – мозг». Однако оценка терапевтической активности этого пробиотика при коликах и динамики дисбиоза и нейропептидного статуса на фоне его применения актуальны. Ведущей гипотезой исследования является предположение, что изменение уровней отдельных метаболитов будет отражать, как механизм патогенеза развития колик, так и эффективность работы пробиотического продукта Максилак® Бэби.

Цель – оценка влияния и безопасности приема пробиотика Максилак® Бэби капли (*Lactobacillus reuteri LR92*) на выраженность младенческих колик и динамику продукции микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой у детей на грудном вскармливании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для проверки выдвинутой гипотезы проведено клиническое пострегистрационное открытое наблюдательное проспективное одноцентровое исследование с минимальной интервенцией и группой сравнения. Исследование проводилось с 10.2023 по 05.2024 г. Перед началом исследования было получено документально оформленное одобрение от локального этического комитета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (выписка из Протокола заседания ЛЭК ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России №31/02 от 18 октября 2023 г.) Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами, заложенными в Хельсинкской декларации; все родители или законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании. Всего клиническое наблюдение было проведено у 38 детей в возрасте от 1 до 5 мес. (18 мальчиков и 20 девочек; средний возраст 1,7 мес. [1,00; 2,50]), находящихся на грудном вскармливании (до введения прикорма) с диагнозом «младенческие колики». Спонсором исследования явилась ООО «Бинно-фарм Групп».

Критерии включения: дети от 1 до 5 мес., находящиеся на грудном вскармливании (до введения прикорма), с диагнозом «младенческие колики» согласно критериям

Римского консенсуса по диагностике и лечению функциональных нарушений органов пищеварения у детей (Rome IV G4 2016 г.) [5], чьи родители подписали информированное согласие об участии в исследовании.

Критерии невключения: наличие следующих признаков:отягощенный семейный анамнез по воспалительным заболеваниям кишечника, упорный крик с изменением тональности, гастроинтестинальное кровотечение, повторяющаяся рвота, низкий темп набора и (или) потеря массы тела, замедление линейного роста, необъяснимая лихорадка, Также исключались прием антибиотиков минимум за 1 мес. до начала исследования и в течение всего исследования, прием иных про- и пребиотиков, а также препаратов, обладающих пребиотической активностью (лактолоза) минимум за 1 мес. до начала исследования и в течение всего исследования, искусственное вскармливание, получение прикорма.

В исследовании пациенты были разделены на группы: 1-я – 17 детей, получающих Максилак® Бэби, капли для приема внутрь, по 8 капель 1 раз в сутки, что соответствует 1 млрд КОЕ в течение 4 нед.; 2-я – 21 ребенок, не получавший никаких пробиотиков в течение 1 мес. Матерям детей в 2-й группе давали рекомендации по уходу, кормлению, позиционированию, использованию белого шума и массажа, нормализации внутрисемейных и детско-материнских отношений согласно алгоритму ведения колик [34].

Пациенты включались в группы по мере обращения к врачу за консультацией, после сбора анамнеза, клинического осмотра, постановки диагноза. Пациент, подписавший информированное согласие, включался в исследование по принципу «два пациента в 1-ю и следующие два в 2-ю группу». При сборе анамнеза использовался опросник матери. Он заполнялся врачом и содержал вопросы о наличии соматической патологии матери, токсикозов в анамнезе, патологических родов, отягощенного акушерского анамнеза матери, аллергического анамнеза матери и отца, сведения о раннем докорме искусственной смесью в роддоме и о приверженности матери к соблюдению диеты кормящей и правильного поведения во время кормления. Клинический осмотр у всех детей осуществлялся в первый день наблюдения и на 30 + 1 день по стандартной методике. Ежедневно родители детей обеих групп отмечали длительность плача в часах и частоту пробуждений ночью в дневнике наблюдения. Оценка влияния капель для приема внутрь Максилак Бэби на продукцию микробных метаболитов и нейропептидов кишечной микробиотой проведена у 11 младенцев 1-й группы в сравнении с 10 младенцами 2-й группы.

Сбор мочи у всех детей 1–2-й групп осуществлялся в первый день наблюдения и на 30 + 1 день. Порцию разовой мочи объемом не менее 5 мл собирали в пластиковый контейнер с крышкой и для хранения помещали в морозильную камеру с температурой -20 °С. Пробоподготовка состояла из прогрева биоматериала до 36,6 °С, экстракции, упаривания в вакууме и последующей дериватизации. Анализы проводили методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрическим

детектированием, пламенно-ионизационным детектированием. Исследование проводили на газовом хроматографе Agilent 7820A с одноквадрольным масс-спектрометром 5975, на газовом хроматографе ThermoTrace 1310 с пламенно-ионизационным детектором.

Хроматографическое разделение определяемых веществ осуществляли на колонках HP-5MS (15 м × 0,32 мм × 2,5 мкм; Agilent, США), HP-5MS (30 м × 0,32 мм × 2,5 мкм; Agilent, США). Использовались оборудование и реактивы: стандарты органических кислот, метоксиламин, этилацетат, пиридин (Acros Organics, Бельгия), сульфат натрия («Химмед», Россия), соляная кислота («Химмед», Россия), дериватизирующий реагент N-tert-Butyldimethylsilyl-N-methyltrifluoroacetamide с 1%-ным tert-Butyldimethylchlorosilane (TBDMA) (Sigma Aldrich, Германия), водяная баня (Memmert, Германия), концентратор (Erppendorf, Германия), мультипланшетный шейкер (bioSan, Латвия), центрифуга (Erppendorf, Германия), термостат электрический суховоздушный (Binder, Германия). Расчет полученных результатов выполняли с помощью программного обеспечения Mass Hunter (Agilent, США), Thermo Xcalibur (Thermo Fisher Scientific, США). Исследование проводили в ООО «Хромсистемс Лаб» (Москва).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова – Смирнова (при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1–Q3]. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона (при нормальном распределении сопоставляемых показателей). Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возрастно-половая характеристика обследованных детей в обеих группах была сопоставима (табл. 1). В то же время в начале исследования масса тела у детей 1-й группы была значительно ниже, чем у детей группы сравнения. Мы

считаем данные различия случайными, обусловленными малыми размерами выборки.

Большинство анамнестических факторов в обеих группах не имели значимых различий, однако в 1-й группе ранний докорм искусственной смесью в роддоме был выявлен значимо чаще, чем у детей 2-й группы (рис. 1).

Клиническая картина колик в обеих группах не имела значимых различий. Длительность плача в часах у всех детей была более 3 ч, частота пробуждений ночью 3–4 раза. Самым частым симптомом было вздутие живота, почти у половины отмечалась флатуленция, у четверти детей отмечены срыгивания, что свидетельствует о перекресте функциональных расстройств в данной группе младенцев. Данные представлены на рис. 2.

Как следует из рис. 2, длительность плача в 1-й была больше, а число пробуждений ночью меньше, чем в группе контроля. По остальным признакам различий не найдено.

Нами изучен уровень органических кислот и нейропептидов в моче у детей с коликами в обеих группах.

В табл. 2 представлены КЦЖК, органические кислоты, аминокислоты и другие продукты метаболизма микробиоты в моче у детей с коликами, значимо различающиеся в 1–2-й группах.

Как следует из табл. 2, уровень всех метаболитов, кроме миндальной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислоты, был выше в 1-й группе в сравнении с 2-й. В 2-й группе уровень бензойной (драциловой) кислоты оказался выше, а уровень ТМАО и метилиантарной кислоты был ниже.

Данные различия согласуются с большей частотой плача у детей 1-й группы (большей интенсивности колик), что, вероятно, связано с различным состоянием микробиоценоза, у детей двух групп, различающихся по массе тела, при наличии сенсibilизации к белку коровьего молока (раннее введение смеси в роддоме). Известно, что эти факторы связаны с модификацией микробиома.

Известно, что ТМА продуцируется кишечными бактериями в результате ферментативного разложения некоторых пищевых компонентов, богатых холином, лецитином и L-карнитином, которые содержатся в продуктах животного происхождения, в т. ч. молоке. На синтез ТМА оказывают влияние бактерии, такие как *Clostridia* и *Desulfovibrio* [35]. По новейшим данным, обнаруживается также связь между высоким уровнем циркулирующего

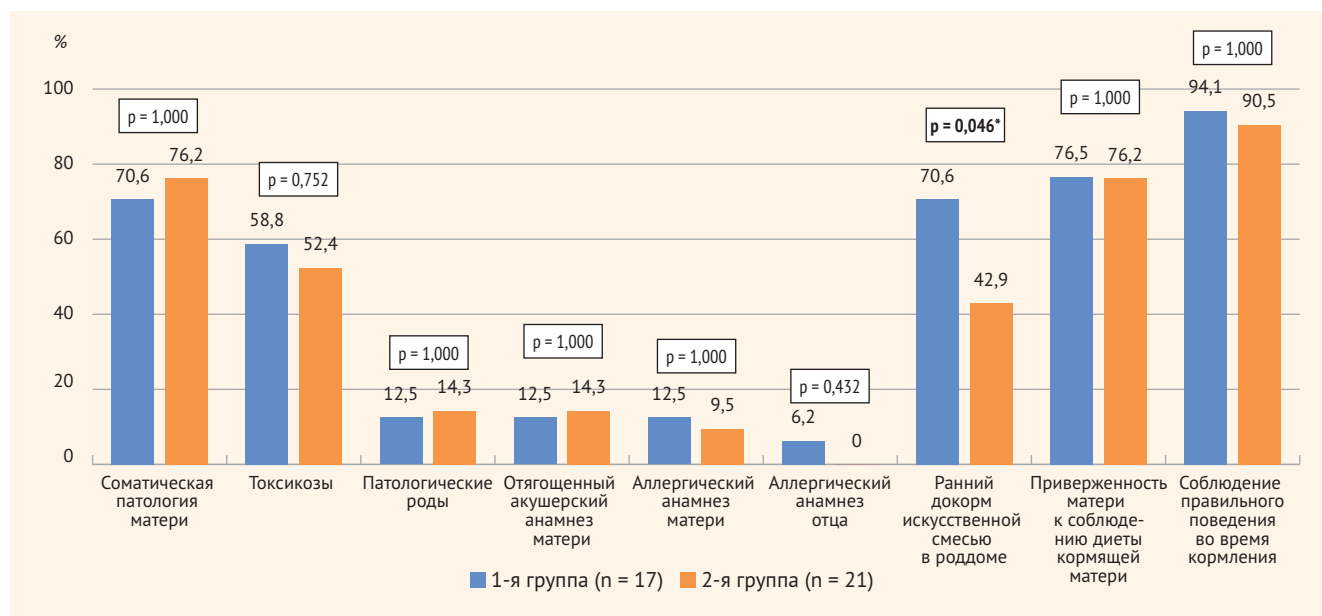
● **Таблица 1.** Возрастно-половая характеристика обследованных детей

● **Table 1.** Age and sex characteristics of the examined patients

Признак	1-я группа (n = 17)		2-я группа (n = 21)	p
Пол, абс. (%)	м	7 (41,2%)	11 (52,4%)	0,532
	ж	10 (58,8%)	10 (47,6%)	
Возраст, мес., Me [IQR]	2,00 [2,00; 2,50]		1,50 [1,00; 2,50]	0,094
Масса тела (г)	4 513,82 (634,02)		5 251,00 (1 030,38)	0,014*

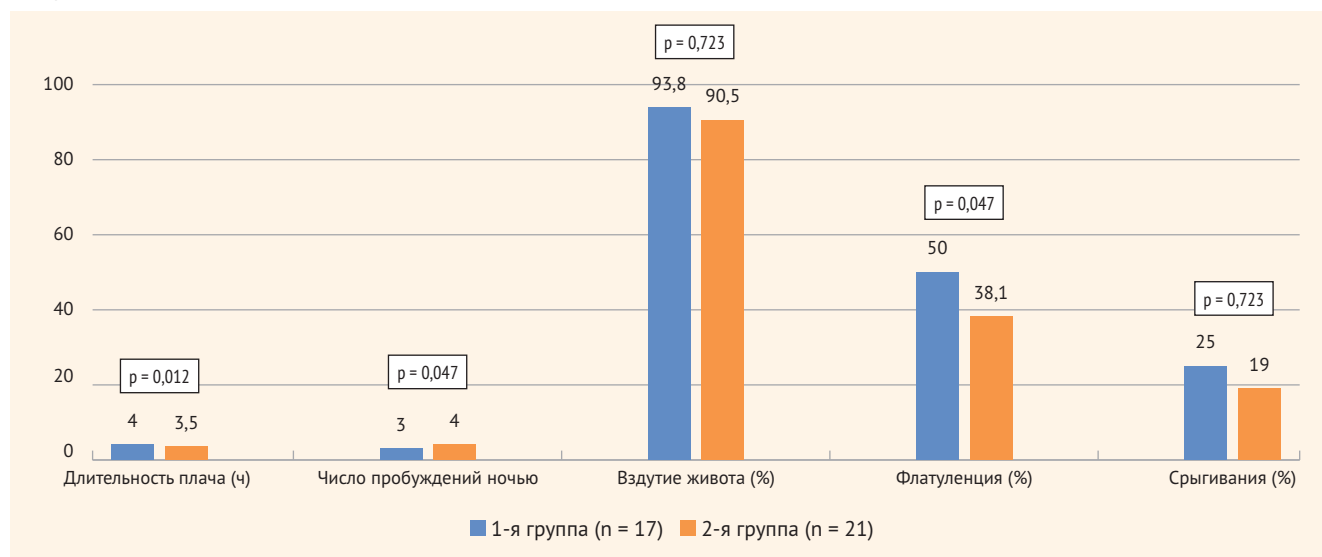
* Различия статистически значимы.

● **Рисунок 1.** Анамнестические факторы в обследованных группах
 ● **Figure 1.** Anamnestic factors in the examined groups



* Различия статистически значимы.

● **Рисунок 2.** Клиническая картина колик у обследованных детей*
 ● **Figure 2.** Clinical presentation of infantile colic in the examined children*



* До начала приема Максилак® Бэби.

ТМА и повышенным риском возникновения хронического воспаления, нарушения гематоэнцефалического барьера, что может играть роль в патогенезе колик [36]. Исходно более высокие уровни ТМА в 1-й группе могут говорить об избыточном бактериальном росте у детей этой группы, избыточной активности бактерий кишечника, метаболизирующих холин, карнитин, лецитин или бетаин.

После всасывания ТМА поступает в печень, где окисляется до ТМАО с помощью ферментов флавиноидсодержащей монооксигеназы. Повышенный уровень ТМАО может стимулировать воспалительные процессы, способствовать образованию пенных клеток и нарушать функцию эндотелия, что связано с повышенным риском

сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний [35]. В 1-й группе, где колики были более интенсивными, уровень ТМАО так же был повышен, как и ТМА.

Уровни ТМА и ТМАО при коликах описываются нами впервые.

Пропионовая кислота относится к КЦЖК, это одна из основных КЦЖК, образуемых в ЖКТ. Является продуктом метаболизма полисахаридов пищевых волокон. Регулирует метаболизм глюкозы и липидов, повышает резистентность к инсулину, уменьшает воспаление. Бактерии-продуценты: *Veillonella*, *Propionibacterium*, *Arachnia*, *Anaerovibrio*. Помимо основных известных функций (участие в глюконеогенезе, а также в регуляции

● **Таблица 2.** Короткоцепочечные жирные кислоты, органические кислоты, аминокислоты и другие продукты метаболизма микробиома в моче у детей с коликами, имеющие значимые различия в изучаемых группах

● **Table 2.** Short-chain fatty acids, organic acids, amino acids, and other microbiome metabolites in the urine of children with infantile colic, which show significant differences between the study groups

Признак	1-я группа (n = 11)	2-я группа (n = 10)	p
	Me (Q ₁ –Q ₃)	Me (Q ₁ –Q ₃)	
Триметиламин (ТМА)	0,422 (0,194–0,804)	0,097 (0,061–0,169)	0,011*
Триметиламин-N-оксид (ТМАО)	14,526 (8,031–64,285)	5,094 (3,106–5,497)	0,009*
Уксусная (ацетат, C2)	275,918 (183,316–394,118)	133,498 (95,177–173,051)	0,007*
Пропионовая (пропионат, C3)	17 911,194 (10 999,324–33 257,707)	7 012,158 (5 766,184–11 585,279)	0,011*
Масляная (бутират, C4)	3 928,751 (2 421,216–4 464,822)	1 143,230 (843,788–1 430,406)	0,001*
Валериановая (валерат, C5)	234,910 (157,684–390,293)	114,888 (106,689–164,190)	0,011*
Капроновая (капроат, C6)	1 171,774 (638,962–1 706,724)	498,164 (373,995–688,375)	0,014*
Гептановая (C7)	271,083 (135,214–349,476)	75,940 (36,370–100,618)	0,003*
Метилмасляная 1	1 094,297 (792,264–1 808,216)	771,074 (305,022–1 010,540)	0,041*
Аспарагиновая (Asp)	14,450 (5,870–28,040)	4,090 (1,847–6,870)	0,035*
Гамма-аминомасляная (gAbu)	5,020 (4,390–8,420)	2,593 (1,790–3,205)	0,003*
Альфа-аминомасляная (Abu)	4,776 (2,780–14,245)	1,737 (1,502–2,520)	0,014*
Изолейцин (Ile)	48,012 (11,570–64,679)	9,592 (5,053–13,964)	0,017*
Трикарбаллиловая	4,095 (2,514–11,971)	0,867 (0,482–1,667)	0,029*
Изовалерилглицин	0,914 (0,522–1,284)	0,317 (0,193–0,512)	0,014*
Фенилглиоксиловая	0,224 (0,137–0,233)	0,101 (0,079–0,138)	0,029*
Миндальная (ммоль/л)	0,0000946843 (0,0000000000–0010000000)	0,0010000000 (0,0010000000–0010000000)	0,018*
3-гидроксизовалериановая	16,226 (9,134–24,717)	5,675 (2,646–7,261)	0,017*
Ксантуриновая	1,228 (0,820–2,477)	0,607 (0,557–0,937)	0,029*
3-гидроксимасляная	3,124 (2,231–4,556)	1,565 (1,411–2,639)	0,049*
N-ацетил-L-аспартиковая (N-ацетил-L-аспартат)	27,761 ± 12,032 (19,678–35,844)	16,567 ± 5,148 (12,884–20,249)	0,014*
пара-метилгиппуровая	0,507 (0,329–0,738)	0,096 (0,054–0,189)	0,005*
3-индолилуксусная (гетероауксин)	7,607 (6,020–10,073)	2,257 (2,004–3,463)	< 0,001*
Ацетоуксусная (ацетоацетат)	0,018 (0,014–0,023)	0,012 (0,008–0,012)	0,009*
Глутаровая (пентандиовая)	4,242 (2,433–7,976)	1,506 (0,968–2,223)	0,014*
Глицериновая	11,433 (4,863–26,302)	3,361 (2,526–4,138)	0,007*
Миндальная (фенилгликолевая)	0,297 (0,255–0,362)	0,211 (0,161–0,273)	0,045*
Метилгиппуровые кислоты, сум.	1,387 (0,846–1,574)	0,514 (0,400–0,749)	0,005*
Фенилглиоксиловая (бензоилмуравьиная) (ммоль/л)	0,0000511011 (0,0000000000–0005475523)	0,0010000000 (0,0010000000–0,0010000000)	0,004*

* Различия статистически значимы.

метаболических процессов и липидного обмена в печени), пропионовая кислота ингибирует развитие патогенов в кишечнике, устраняя дисбиотические изменения в микробиоте, что, как известно, благотворно влияет на все органы и системы человеческого организма. Кроме того, пропионовая кислота обнаруживается в периферической

крови и, как предполагается, оказывает непосредственное влияние на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [37]. Повышение ее уровня может лежать в основе повышенного возбуждения младенцев.

Валериановая кислота в кишечнике человека образуется в первую очередь в результате анаэробного

метаболизма микроорганизмов в толстой кишке. В частности, валериановую кислоту продуцируют бактерии родов *Clostridium* и *Megasphaera*. Она также относится к КЦЖК. Увеличение или уменьшение концентраций кислот, продуцируемых микрофлорой, четко соотносится с типом моторно-эвакуаторных расстройств кишечника [36]. Валериановая кислота стимулирует моторику средней и дистальной части толстой кишки. Полагают, что пропульсивное действие КЖК реализуется посредством воздействия на хеморецепторы, нервное сплетение кишечника, а также за счет непосредственной стимуляции гладкомышечных клеток.

Капроновая кислота (капроат, C6) также относится к КЦЖК; бактериями-продуцентами являются *Butyrivibrio*, *Clostridium*. Бактерии, вырабатывающие капроновую кислоту, могут вырабатывать путем микробной ферментации с использованием этанола, уксусной кислоты, глюкозы [38].

Короткоцепочные жирные кислоты – это основные метаболиты, вырабатываемые в тонкой и толстой кишке кишечными микробами в результате бактериальной ферментации пищевых волокон и резистентного крахмала [39]. Они оказывают широкий спектр действий на организм: противовоспалительные, иммунорегуляторные, жиросжигательные, антидиабетические, противораковые, сердечно-сосудистые, гепатопротекторные и нейропротекторные эффекты [39–42]. Хотя большинство исследований показали, что КЦЖК приносят пользу для здоровья, несколько работ показали, что некоторые из них могут быть бесполезными или давать побочные эффекты при некоторых состояниях и их биоактивность может зависеть от состояния здоровья хозяев, их возраста. Из-за различий в типах и концентрациях КЦЖК, а также состояния здоровья хозяев некоторые из них могут проявлять двусторонний эффект [39]. У младенцев с коликами уровень КЦЖК ранее не изучался.

Фосфосерин является продуктом метаболизма серина по гликолитическому пути. Биологическая роль фосфосерина (Pse) заключается в том, что он участвует в высвобождении нейромедиаторов и их синтезе, а также способствует снижению производства кортизона [43]. Повышение уровня нейромедиаторов может играть роль в генезе младенческих колик. Цитруллин (cit) – один из наиболее значимых потенциальных биомаркеров для выявления воспаления слизистой оболочки кишечника [44].

Цитруллин – это аминокислота, продуцируемая преимущественно энтероцитами тонкой кишки. Он синтезируется в энтероците из глутамината и высвобождается в кровоток в виде маскированной формы аргинина, чтобы обойти потребление аргинина печенью, и превращается обратно в аргинин в почках. В действительности цитруллин является промежуточным продуктом метаболизма аминокислот. При воспалении слизистой оболочки кишечника масса энтероцитов значительно уменьшается и уровень цитруллина уменьшается тоже, что позволяет считать цитруллин биомаркером массы энтероцитов и, следовательно, абсорбционной способности кишечника [45]. Повышение уровня цитруллина у младенцев с коликами

может сопровождаться повышением абсорбции в кишечнике, что может играть роль в патогенезе колик.

Более высокое содержание щавелевой кислоты (оксалата) может быть связано с деятельностью аэробной микробиоты кишечника. Кишечная микробиота способствует расщеплению полисахаридов с образованием гексоз, которые окисляются до щавелевой кислоты. Важную роль в нарушении обмена щавелевой кислоты играет снижение количества колоний бактерий *Oxalobacter formigenes* в желудочно-кишечном тракте, которые расщепляют около 50,0% экзогенного оксалата, таким образом, регулируя его уровень в плазме. Отсутствие *Oxalobacter formigenes* в кишечнике или уменьшение их способствует повышению доступности оксалата для абсорбции и повышению его концентрации в крови и моче [46]. Изменение метаболизма щавелевой кислоты наблюдается при воспалительных процессах в кишечнике, расстройстве моторики и кровоснабжения, дисбактериозе, энзимной недостаточности, целиакии.

Повышенный уровень в моче 3-гидроксиизовалериановой кислоты, являющейся маркером метаболизма разветвленных аминокислот, описан при целиакии и воспалительных заболеваниях кишечника у взрослых больных [47]. Возможно, повышенный уровень в моче 3-гидроксиизовалериановой кислоты имеет в основе воспалительные изменения слизистой оболочки кишечника.

Бензойная (драциловая) кислота относится к бактериальным маркерам дисбиоза кишечника, и повышение ее уровня свидетельствует о избыточной активности микробиоты. Метилантарная кислота (пиротартаровая кислота) не связана с заболеваниями кишечника, но ее определение входит в анализ на органические кислоты, который может указывать на отклонения в обмене веществ, в т. ч. вследствие дисбактериоза кишечника. Метилантарная кислота является маркером достаточности витаминов B2, B5 и вспомогательного окисления бутирата (масляной кислоты). Также она входит в список бактериальных маркеров дисбиоза кишечника вместе с другими кислотами, такими как пара-гидроксифенилпировиноградная, гомогентизиновая и др. [47]. Причины понижения уровня метилантарной кислоты при коликах не изучены.

Подводя итог изучению метаболизма при коликах, следует отметить, что у детей с разной интенсивностью колик нами выявлены значимые изменения метаболома мочи, отражающие кишечную абсорбцию, нарушения энергетического метаболизма и микробиоценоза кишечника.

В табл. 3 представлены значимые корреляционные связи между уровнем метаболитов в моче и длительностью плача и числом пробуждений ночью у всех детей в начале исследования.

Из табл. 3 следует, что с точки зрения метаболизма длительность плача при коликах и частота пробуждений ночью не являются сопряженными симптомами; они обусловлены действием разных факторов. Поэтому частота пробуждений ночью не может, по нашему мнению, быть включена в критерии диагностики колик.

На фоне лечения пробиотиком длительность плача значимо снижалась к 14-му дню ($3,1 \pm 0,4$ ч в начале

● **Таблица 3.** Корреляции между длительностью плача, частотой пробуждений ночью и уровнем метаболитов в моче в начале исследования

● **Table 3.** Correlations between duration of crying, night awakening frequency, and metabolite levels in urine at baseline.

Признак	Длительность плача	Частота пробуждений, ночь
Масляная (бутират, C4)	Н.д.	$\rho = -0,431$; $p = 0,051$
Гептановая (C7)	Н.д.	$\rho = -0,492$; $p = 0,023$
Аспарагиновая (Asp)	Н.д.	$\rho = -0,440$; $p = 0,046$
Цистин (Cys)	$\rho = -0,607$; $p = 0,004$	$\rho = 0,495$; $p = 0,022$
пара-гидроксифенил-молочная	$\rho = -0,457$; $p = 0,037$	Н.д.

Примечание. Н.д. – недостоверные данные.

исследования и $2,3 \pm 0,4$ ч через 14 дней, $p < 0,05$) и значимые различия сохранялись к моменту окончания наблюдения, на 30-й день ($p < 0,05$). В группе сравнения к концу наблюдения частота длительности плача в часах не уменьшалась ($p > 0,05$); также к моменту окончания наблюдения длительность плача в часах в группе получавших пробиотик была значимо ниже, чем в контрольной ($p < 0,05$).

На фоне приема пробиотика имела тенденция к более спокойному сну, однако значимых различий с исходным уровнем числа пробуждений на 30-й день лечения не получено (4 и 3, $p > 0,05$). Значимых различий с группой сравнения (3 и 2) также не получено. Данные согласуются с результатами исследования метаболома, описанного выше.

На фоне приема пробиотика вздутие живота значимо снижалось уже к 4-му дню ($p < 0,05$) и значимые различия сохранялись к моменту окончания наблюдения ($p < 0,001$). В группе сравнения к концу лечения частота вздутия живота также уменьшалась ($p < 0,05$), но к моменту окончания наблюдения выраженность вздутия в группе получавших пробиотик была значимо ниже ($p < 0,05$). В группе сравнения к концу лечения частота флатуленции не изменялась ($p > 0,05$), однако к моменту окончания наблюдения выраженность флатуленции в обеих группах значимо не различалась ($p > 0,05$).

Оценка эффективности использования пробиотика Максилак® Бэби капли (штамм *Lactobacillus reuteri* LR92) для купирования младенческих колик у детей 1–5 мес. на грудном вскармливании в сравнении с группой младенцев без приема пробиотика показала, что на фоне приема пробиотика у всех младенцев колики были купированы полностью к 14-му дню исследования и далее к 30-му дню также положительная динамика сохранялась, тогда как в группе сравнения к 30-му дню колики были купированы у 20% детей, улучшение отмечено у 30% и без динамики было 50% младенцев из 21, вошедших в исследование ($p < 0,05$).

Таким образом, пробиотик Максилак® Бэби капли, содержащий штамм *Lactobacillus reuteri* LR92, продемонстрировал высокую эффективность в купировании колик и в отношении таких симптомов, как метеоризм

и флатуленция. При этом мы не отметили влияния пробиотика на частоту пробуждений ночью. Это связано с гетерогенностью причин нарушения сна у детей.

Пробиотик хорошо переносился детьми, ни у одного пациента не было отмечено нежелательных явлений.

В табл. 4 отражена значимая динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли.

Как следует из табл. 4, значимая динамика на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли проявлялась в снижении содержания в моче целого ряда метаболитов и в повышении уровней пара-гидроксифенилпировиноградной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислот.

Полученные нами данные о различиях уровня метаболитов и КЦЖК в моче детей с разной выраженностью колик (1-я и 2-я группы) свидетельствуют об их избыточной продукции, а снижение уровня данных короткоцепочных жирных кислот на фоне приема пробиотика происходит параллельно снижению симптоматики колик у детей, что свидетельствует о его эффективности и раскрывает механизм действия.

Динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами без приема пробиотика имела совершенно другую направленность. Содержание в моче таких метаболитов, как масляная кислота (бутират, C4), формиминоглутаминовая, 3-метилглутаровая (3-метилпентандиоевая), 3-индолилуксусная (гетероауксин) и 2-гидрокси-2-метилбутандиоевая (лимонно-яблочная) за период наблюдения значимо повышалось.

Несмотря на значимые различия в уровне метаболитов в 1–2-й группах, к моменту контроля излеченности уровень подавляющего числа метаболитов в исследованных группах не имел значимых различий. Различия получены для гистидина, аргинина, 4-метил-2-оксвалериановой (2-кетоизокапроевой) и 2-кетоглутаровой (2-оксоглутаровой) кислот. Полученные данные ранее не изучались, перспективным является более масштабное исследование, сопряженное с анализом микробиоты.

ВЫВОДЫ

Пробиотик Максилак® Бэби капли, содержащий штамм *Lactobacillus reuteri* LR92, продемонстрировал высокую эффективность в купировании колик. На фоне приема пробиотика у всех младенцев на грудном вскармливании клиническая симптоматика колик была купирована полностью к 14-му дню исследования, а к 30-му дню положительная динамика сохранялась, тогда как в группе сравнения к 30-му дню колики были купированы всего у 20% детей, улучшение отмечено у 30% и без динамики было 50% младенцев ($p < 0,05$). На фоне приема Максилака Бэби на 5-й день исчезал метеоризм, к концу исследования уменьшалась частота флатуленции значимо чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). При этом мы не отметили влияния пробиотика на частоту пробуждений ночью; в группе сравнения частота пробуждений ночью также не менялась. Применение пробиотика (*Lactobacillus reuteri*) у детей 1–5 мес. оказалось безопасным, т. к. не

● **Таблица 4.** Значимая динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами на фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли

● **Table 4.** Significant changes in organic acid and neuropeptide levels in children with infantile colic while taking Maxilac® Baby Drops probiotic

Признак	1-я группа (Максилак® Бэби капли) (n = 11)				
	До лечения		После лечения		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Уксусная (ацетат, C2)	275,918	183,316–394,118	127,940	77,894–186,308	0,024*
Пропионовая (пропионат, C3)	17 911,194	10 999,324–33 257,707	5 753,428	4 505,784–7725,679	0,007*
Масляная (бутират, C4)	3 928,751	2 421,216–4 464,822	1 046,075	803,029–1721,289	0,007*
Валериановая (валерат, C5)	234,910	157,684–390,293	101,866	57,594–165,435	0,024*
Капроновая (капроат, C6)	1 171,774	638,962–1 706,724	477,877	319,779–612,299	0,007*
Гептановая (C7)	271,083	135,214–349,476	101,351	65,179–138,631	0,014*
Гамма-аминомасляная (gAbu)	5,020	4,390–8,420	3,280	1,700–5,915	0,024*
пара-гидроксифенилпиро- виноградная	18,212	6,086–19,474	6,398	3,901–7,565	0,019*
Гидроксиизовалериановая	16,226	9,134–24,717	7,867	5,853–15,186	0,024*
Кинуреновая	7,025	3,364–7,859	2,549	2,333–5,412	0,014*
Ацетоуксусная (ацетоацетат)	0,018	0,014–0,023	0,009	0,008–0,010	0,007*
2-гидрокси-3-метилбутановая	0,166	0,115–0,509	0,106	0,085–0,209	0,042*
Фенилглиоксиловая (бензоилмуравьиная) (ммоль/л)	0,0000511011	0,0000000000–0005475523	0,0010000	0,0010000000–0,0010000000	0,012*

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

было выявлено нежелательных явлений в ходе проведения исследования.

У исследуемых детей выявлены значимые изменения метаболизма мочи, отражающие кишечную абсорбцию, нарушения энергетического метаболизма и микробиоценоза кишечника. Выявлена избыточная продукция КЦЖК, связанная, по-видимому, с избыточным бактериальным ростом на этапе становления микробиоты. На фоне приема пробиотика Максилак® Бэби капли отмечалось снижение содержания в моче таких метаболитов, как уксусная кислота (ацетат, C2), пропионовая кислота (пропионат, C3), масляная кислота (бутират, C4), валериановая кислота (валерат, C5), капроновая кислота (капроат, C6), гептановая кислота (C7), гамма-аминомасляная кислота (gAbu), гидроксиизовалериановая кислота, кинуреновая кислота, ацетоуксусная кислота (ацетоацетат), 2-гидрокси-3-метилбутановая кислота и повышение уровней пара-гидроксифенилпиро-виноградной и фенилглиоксиловой (бензоилмуравьиная) кислот. Это может говорить об эффективности назначения пробиотика и частично раскрывать его механизм действия в отношении симптоматики колик у детей.

На фоне приема пробиотика также отмечалось изменение уровней КЦЖК и некоторых нейромедиаторов. Так, возбуждающий нейромедиатор глутамин снижался параллельно тормозящему нейромедиатору ГАМК, что позволяет предполагать возможное повышение возбуждения при коликах. Тормозящий нейромедиатор глицин

оставался более высоким в группе наблюдения. Это объясняется влиянием Максилака Бэби капли на подавление повышенной активности возбуждающих нейротрансмиттеров и стимуляции тормозящих нейротрансмиттеров. Это также может говорить об эффективности пробиотика и частично раскрывать его механизм действия в отношении симптоматики колик у детей. Исходно более высокие уровни ТМА в группе наблюдения также помогают сделать выводы о том, что дети с коликами могут иметь более высокую активность микрофлоры кишечника, что также может рассматриваться как негативный признак развития колик. В группе наблюдения отмечается снижение уровня ТМА до уровней, соответствующих уровням референсных значений.

Динамика уровней органических кислот и нейропептидов у детей с коликами без приема пробиотика имела другую направленность. Содержание в моче таких метаболитов, как масляная кислота (бутират, C4), форминоглутаминовая, 3-метилглутаровая (3-метилпентандиевая), 3-индолилуксусная (гетероауксин) и 2-гидрокси-2-метилбутандиовая (лимонно-яблочная) за период наблюдения значимо повышалось. Вероятно, такая динамика отражает прогрессирующие нарушения кишечного микробиоценоза без пробиотических вмешательств. 

Поступила / Received 08.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.08.2025
Принята в печать / Accepted 20.09.2025

Список литературы / References

1. Steutel NF, Zeevenhooven J, Scarpato E, Vandenplas Y, Tabbers MM, Staiano A et al. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in european infants and toddlers. *J Pediatr*. 2020;221:107–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.02.076>.
2. Wolke D, Bilgin A, Samara M. Systematic review and meta-analysis: fussing and crying durations and prevalence of colic in infants. *J Pediatr*. 2017;185:55–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.020>.
3. Benninga MA, Faure C, Hyman PE, St James Roberts I, Schechter NL, Nurko S. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1443–1455. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.016>.
4. Гурова ММ. Младенческая колика с позиций доказательной медицины: распространенность, принципы дифференциальной диагностики, алгоритм выбора диетотерапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):147–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
5. Gurova MM. Infantile colic from the perspective of evidence-based medicine: prevalence, principles of differential diagnosis and diet therapy algorithm. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):147–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-147-155>.
6. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150:1262–1279e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>.
7. Новикова ВП, Магамедова ДМ. Младенческие колики. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>.
8. Novikova VP, Magamedova DM. Infantile colic. *Children's Medicine of the North-West*. 2024;12(1):29–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.42.28.003>.
9. Хавкин АИ, Магамедова ДМ, Новикова ВП. Младенческие колики: грани проблемы. *Вопросы детской диетологии*. 2024;22(2):60–73. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-60-72>.
10. Khavkin AI, Magamedova DM, Novikova VP. Infantile colic: facets of the problem. *Pediatric Nutrition*. 2024;22(2):60–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2024-2-60-72>.
11. Hofman D, Kudla U, Miquelad M, Nguyen TVH, Morán-Ramos S, Vandenplas Y. Faecal microbiota in infants and young children with functional gastrointestinal disorders: a systematic review. *Nutrients*. 2022;14(5):974. <https://doi.org/10.3390/nu14050974>.
12. Kozhakhmetov S, Meirmanova Z, Mukhanbetzhanov N, Jarmukhanov Z, Vinogradova E, Mureyev S et al. Compositional and functional variability of the gut microbiome in children with infantile colic. *Sci Rep*. 2023;13(1):9530. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36641-z>.
13. Turunen J, Tejesvi MV, Paalanen NP, Pokka T, Amatya SB, Mishra S et al. Investigating prenatal and perinatal factors on meconium microbiota: a systematic review and cohort study. *Pediatr Res*. 2024;95(1):135–145. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02783-z>.
14. Rosa D, Zablah RA, Vazquez-Frias R. Unraveling the complexity of Disorders of the Gut-Brain Interaction: the gut microbiota connection in children. *Front Pediatr*. 2024;11:1283389. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1283389>.
15. O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, Tryptophan Metabolism and the Brain-Gut-Microbiome Axis. *Behav Brain Res*. 2015;277:32–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>.
16. Hoyle L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome-Host Systems Interactions: Protective Effects of Propionate upon the Blood-Brain Barrier. *Microbiome*. 2018;6:55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>.
17. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
18. 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.00018.2019>.
19. 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>.
20. Хавкин АИ, Богданова НМ, Белова ЕМ. Роль нейрпептидов в генезе кишечных колик. *Фарматека*. 2019;26(2):89–92. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.28-92>.
21. Khavkin AI, Bogdanova NM, Belova EM. Role of neuropeptides in the genesis of intestinal colic. *Pharmateca*. 2019;26(2):89–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.28-92>.
22. McNabney SM, Henagan TM. Short Chain Fatty Acids in the Colon and Peripheral Tissues: Role in Health and Disease. *Nutrients*. 2017;9(12):1348. <https://doi.org/10.3390/nu9121348>.
23. Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From Dietary Fiber to Host Physiology: Short-Chain Fatty Acids as Key Bacterial Metabolites. *Cell*. 2016;165(6):1332–1345. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>.
24. Rios-Covián D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilán CG, Salazar N et al. Intestinal Short Chain Fatty Acids and their Link with Diet and Human Health. *Front Microbiol*. 2016;7:185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>.
25. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The Role of Short-Chain Fatty Acids in Microbiota–Gut–Brain Communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(8):461–478. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>.
26. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun*. 2014;5:3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>.
27. de Weerth C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:458–471. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>.
28. O'Riordan KJ, Collins MK, Moloney GM, Knox EG, Aburto MR, Fülling C et al. Short chain fatty acids: Microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;546:111572. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111572>.
29. Peng Y, Ma Y, Luo Z, Jiang Y, Xu Z, Yu R. Lactobacillus reuteri in digestive system diseases: focus on clinical trials and mechanisms. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023;13:1254198. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1254198>.
30. Chen Z, Kim J. Urinary proteomics and metabolomics studies to monitor bladder health and urological diseases. *BMC Urol*. 2016;16:11. <https://doi.org/10.1186/s12894-016-0129-7>.
31. Новикова ВП, Магамедова ДМ. Пробиотические свойства штаммов lactobacillusreuteri (L. reuteri). *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(3):36–53. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>.
32. Novikova, VN, Magamedova, DM. Probiotic properties of lactobacillus reuteri (L. Reuteri) strains. *Children's Medicine of the North-West*. 2023;11(3):36–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2023.75.34.002>.
33. Pourmirzaiee MA, Famouri F, Moazeni W, Hassanzadeh A, Hajhashemi M. The efficacy of the prenatal administration of Lactobacillus reuteri LR92 DSM 26866 on the prevention of infantile colic: a randomized control trial. *Eur J Pediatr*. 2020;179(10):1619–1626. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03641-4>.
34. Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) Versus Simethicone in the Treatment of Infantile Colic: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics*. 2007;119:e124–e130. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-1222>.
35. Dryl R, Szajewska H. Probiotics for management of infantile colic: a systematic review of randomized controlled trials. *Arch Med Sci*. 2018;14(5):1137–1143. <https://doi.org/10.5114/aoms.2017.66055>.
36. Savino F, Garro M, Montanari P, Galliano I, Bergallo M. Crying Time and RORγ/FOXP3 Expression in Lactobacillus reuteri DSM17938-Treated Infants with Colic: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2018;192:171–177.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.08.062>.
37. Hojsak I. Probiotics in functional gastrointestinal disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1125:121–137. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5584-2_321.
38. 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, метаболитов 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>.
39. Ivashkin VT, Gorelov AV, Abduganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Baranovsky AY 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>.
40. Vandenplas Y, Hauser B, Salvatore S. Functional Gastrointestinal Disorders in Infancy: Impact on the Health of the Infant and Family. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22:207. <https://doi.org/10.5223/pghn.2019.22.3.207>.
41. Zhen J, Zhou Z, He M, Han HX, Lv EH, Wen PB et al. The gut microbial metabolite trimethylamine N-oxide and cardiovascular diseases. *Front Endocrinol*. 2023;14:1085041. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1085041>.
42. Al-Obaide MAI, Singh R, Datta P, Rewers-Felkins KA, Salguero MV, Al-Obaide I et al. Gut Microbiota-Dependent Trimethylamine-N-oxide and Serum Biomarkers in Patients with T2DM and Advanced CKD. *J Clin Med*. 2017;6(9):86. <https://doi.org/10.3390/jcm6090086>.
43. Hoyle L, Snelling T, Umlai UK, Nicholson JK, Carding SR, Glen RC, McArthur S. Microbiome-host systems interactions: protective effects of propionate upon the blood-brain barrier. *Microbiome*. 2018;6(1):55. <https://doi.org/10.1186/s40168-018-0439-y>.
44. Yuan S, Jin Z, Ali A, Wang C, Liu J. Caproic Acid-Producing Bacteria in Chinese Baijiu Brewing. *Front Microbiol*. 2022;13:883142. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.883142>.
45. Xiong RG, Zhou DD, Wu SX, Huang SY, Saimaiti A, Yang ZJ et al. Health Benefits and Side Effects of Short-Chain Fatty Acids. *Foods*. 2022;11(18):2863. <https://doi.org/10.3390/foods11182863>.
46. Fusco W, Lorenzo MB, Cintoni M, Porcari S, Rinninella E, Kaitsas F et al. Short-Chain Fatty-Acid-Producing Bacteria: Key Components of the Human Gut Microbiota. *Nutrients*. 2023;15(9):2211. <https://doi.org/10.3390/nu15092211>.
47. Grüter T, Nuwin M, Rilke N, Pitarokoli K. Propionate exerts neuroprotective and neuroregenerative effects in the peripheral nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2023;120(4):e2216941120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2216941120>.
48. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, Frost G, Groen AK, Mithieux G et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes*. 2020;11(5):411–455. <https://doi.org/10.3920/BM2020.0057>.

43. Торшин ИЮ, Громова ОА, Згода ВГ, Тихонова ОВ, Малавская СИ. О пептидах Церебролизина, способствующих нормотимии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12):69–75. <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912169>.
- Torshin IYu, Gromova OA, Zgoda VG, Tikhonova OV, Malyavskaya SI. Cerebrolysin peptides as mood stabilizers. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(12):69–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro201911912169>.
44. Fragkos KC, Forbes A. Citrulline as a marker of intestinal function and absorption in clinical settings: A systematic review and metaanalysis. *United European Gastroenterol J*. 2018;(6):181–191. <https://doi.org/10.1177/2050640617737632>.
45. Хавкин АИ, Новикова ВП, Шаповалова НС. Перспективные неинвазивные биомаркеры: кишечные белки в диагностике повреждений слизистой оболочки кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;188(4):155–160. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>.
- Khavkin AI, Novikova VP, Shapovalova NS. Promising non-invasive biomarkers: intestinal proteins in the diagnosis of intestinal mucosal damage. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;188(4):155–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-188-4-155-160>.
46. Аверьянова НИ, Балуева ЛГ, Иванова НВ, Рудавина ТИ. Нарушение обмена щавелевой кислоты у детей. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(3). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19738>.
- Averyanova NI, Balueva LG, Ivanova NV, Rudavina TI. Disorder of oxalic acid metabolism in children. *Modern Problems of Science and Education*. 2015;(3). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=19738>.
47. Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Ткаченко ЕИ, Лазебник ЛБ, Орешко ЛС, Жигалова ТН и др. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(7):4–50. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/449>.
- Sitkin SI, Vakhitov TYa, Tkachenko EI, Lazebnik LB, Oreshko LS, Zhigalova TN et al. Gut microbial and endogenous metabolism alterations in ulcerative colitis and celiac disease: a metabolomics approach to identify candidate biomarkers of chronic intestinal inflammation associated with dysbiosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(7):4–50. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/449>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.П. Новикова
 Концепция и дизайн исследования – В.П. Новикова, Е.А. Кукуес
 Написание текста – В.П. Новикова
 Сбор и обработка материала – Д.М. Магамедова,
 О.С. Янковская, Е.С. Мыслинчук
 Обзор литературы – Д.М. Магамедова
 Анализ материала – В.П. Новикова, Е.А. Кукуес
 Статистическая обработка – С.С. Чуков
 Утверждение окончательного варианта статьи – Е.А. Кукуес

Contribution of authors:

Concept of the article – Valeriya P. Novikova
 Study concept and design – Valeriya P. Novikova, Evgeniia A. Kukes
 Text development – Valeriya P. Novikova
 Collection and processing of material – Dinara M. Magamedova,
 Olga S. Yankovskaya, Ekaterina S. Myslinchuk
 Literature review – Dinara M. Magamedova
 Material analysis – Valeriya P. Novikova, Evgeniia A. Kukes
 Statistical processing – Serafim S. Chukov
 Approval of the final version of the article – Evgeniia A. Kukes

Информация об авторах:

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Магамедова Динара Мафрудиновна, аспирант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>; dinaramagamedova09@gmail.com

Кукуес Евгения Александровна, врач-педиатр, Московская областная детская клиническая травматолого-ортопедическая больница; 107113, Россия, Москва, Поперечный просек, д. 3; <https://orcid.org/0000-0002-2275-6875>; dr.antonova.ea@gmail.ru

Янковская Ольга Станиславовна, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; yankovskayaos@mail.ru

Чуков Серафим Серафимович, клинический ординатор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0002-6257-8599>; serafim.chukov@mail.ru

Мыслинчук Екатерина Сергеевна, студент, лаборант кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2; <https://orcid.org/0009-0008-2431-7447>; myslynchuk96@mail.ru

Information about the authors:

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>; novikova-vp@mail.ru

Dinara M. Magamedova, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-6280-8617>; dinaramagamedova09@gmail.com

Evgeniia A. Kukes, Pediatrician, Moscow Regional Children's Clinical Traumatological and Orthopedic Hospital; 3, Poperechny Prosek St., Moscow, 107113, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2275-6875>; dr.antonova.ea@gmail.ru

Olga S. Yankovskaya, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2480-4727>; yankovskayaos@mail.ru

Serafim S. Chukov, Postgraduate Student, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6257-8599>; serafim.chukov@mail.ru

Ekaterina S. Myslinchuk, Student, Laboratory Assistant, Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2431-7447>; myslynchuk96@mail.ru

«Бежевое материнство»: вред для ребенка с позиций цветовосприятия и развития головного мозга

И.Н. Захарова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

В.Д. Чурилова^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Цветовое восприятие мира привлекает ученых и философов на протяжении тысячелетий. В исторической перспективе цвет рассматривался в качестве философской категории, он использовался для анализа восприятия реальности, а также раскрывал смысловые основы культуры. Менялись научные парадигмы, объясняющие механизмы цветового зрения, но неизменным оставалось признание влияния цвета на психологическое развитие личности. Исторические аспекты цветового зрения подтверждают ценность визуального опыта, поскольку цветотерапия легла в основу медицинских концепций древних цивилизаций. Развитие методов познания окружающего мира сформировало современное представление о паттернах цветовосприятия. Совершенствование представлений о нейрогенезе позволило установить критические периоды, когда сенсорная стимуляция является ключевым фактором, определяющим развитие нервной системы. В настоящее время появившиеся новые модные тенденции формируют стандарты поведения в сфере родительства. Врачу-педиатру важно понимать основные грани популярной концепции «бежевого материнства», поскольку данный тренд отражает не только эстетическую сторону, но и характеризует психологическую и эмоциональную составляющую материнства. Положительные и отрицательные стороны этого модного тренда являются предметом дискуссий. Поднимаются вопросы негативного влияния данной идеи в виде ограничения сенсорного опыта и творческого выражения ребенка. Осведомленность педиатра о подобных модных направлениях позволит предотвратить негативные последствия. Посредством конструктивного диалога с родителями педиатр способен объяснить возможные риски и предложить альтернативные подходы, обеспечивающие гармоничное становление личности. Именно поэтому необходимо научное обоснование целесообразности модной тенденции «бежевого материнства» в контексте влияния на нейropsychическое развитие ребенка.

Ключевые слова: дети, бежевое материнство, развитие головного мозга, цветовосприятие, цветовое зрение, бежевый цвет, нейрофизиология цвета

Для цитирования: Захарова ИН, Чурилова ВД. «Бежевое материнство»: вред для ребенка с позиций цветовосприятия и развития головного мозга. *Медицинский совет*. 2025;19(19):28–38. <https://doi.org/10.21518/ms2025-311>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Beige motherhood: Harm to children in terms of colour perception and brain development

Irina N. Zakharova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Viktoriya D. Churilova^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

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

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

The colour perception of the world has been an intense topic of interest for scientists and philosophers for thousands of years. Historically, the colour has been considered a philosophical category, it was used to investigate the perception of reality, and it also revealed the semantic foundations of the culture. Scientific paradigms explaining the mechanisms of colour vision have changed, but the recognition of the impact of colours on the psychological development of the personality has remained unchanged. Historical aspects of colour vision support the value of visual experience, as colour therapy provided the basis for medical concepts in ancient civilizations. The development of methods for obtaining knowledge about the world around us has formed a modern concept of colour perception patterns. Advances in understanding neurogenesis allowed scientists to identify critical periods in nervous system development when sensory stimulation plays a crucial role. There appeared new emerging popular tendencies to form standards of parenting behaviour. It is important for a pediatrician to understand the main aspects of the popular concept of beige motherhood, as this tendency reflects not only the aesthetic component, but also characterizes the psychological and emotional component of the motherhood. The positive and negative aspects of this popular tendency are a subject of discussions. In the article, the authors raise the issues of negative impact of this concept in the form of limiting the sensory experience and creative craving of the child. Increased awareness among pediatricians about such popular tendencies can help prevent negative consequences. Building trust and establishing a constructive dialogue with

parents, the pediatrician can effectively communicate potential risks and offer alternative approaches that ensure harmonious development of the personality. That is why it is necessary to scientifically substantiate the advisability of the popular tendency of beige motherhood in the context of its impact on the neuropsychic development of the child.

Keywords: children, beige motherhood, brain development, colour perception, colour vision, beige colour, neurophysiology of colour

For citation: Zakharova IN, Churilova VD. Beige motherhood: Harm to children in terms of colour perception and brain development. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):28–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-311>.

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

Середина есть точка, ближайшая к мудрости;
не дойти до нее – то же самое, что ее перейти.

Конфуций

ВВЕДЕНИЕ

В современном обществе концепция родительства претерпевает значительные изменения, отражая новые модные тенденции. В воспитании детей прослеживается тенденция модернизации, определяющая стремление родителей следовать актуальным модным направлениям. Под влиянием медийного пространства родители ориентируются на популярные стили, идеи и подходы. Одним из таких трендов стало явление, получившее название «бежевое материнство» – эстетика родительства, основанная на использовании нейтральных тонов, создании минималистичной окружающей среды. Сторонники направления намеренно окружают себя и своих детей предметами пастельных тонов, одним из которых является бежевый цвет. В палитре цветов также могут присутствовать кремовый, пыльно-розовый, лавандовый, мятный и приглушенные оттенки коричневого цвета.

Представители «бежевых мам» приводят ряд аргументов в пользу данной концепции. Основным доводом является создание спокойной и гармоничной среды для детей, которая минимизирует излишнюю сенсорную стимуляцию. Предполагается, что данный подход способствует развитию концентрации внимания и эмоциональной стабильности у детей. Также в качестве основополагающей идеи тренда рассматривается экологичность, поскольку поощряется использование натуральных изделий, которые не содержат вредных химических веществ. Данный факт подчеркивает важность осознанного потребления, заботы о сохранении окружающей среды. Сторонники «бежевого материнства» убеждены в том, что тренд не только отражает их эстетические предпочтения, но и определяет ценности ответственного родительства.

Однако при кажущейся положительной коннотации современного веяния важно анализировать его аспекты сквозь призму научных исследований. Критики «бежевого материнства» обеспокоены негативным влиянием в виде ограничения сенсорного опыта и творческого выражения. Действительно, дети активно познают мир посредством зрительного анализатора, визуальный опыт играет важную роль в развитии ребенка. Также обратной стороной «бежевого материнства» является несоответствие создаваемой среды реальным психологическим и эмоциональным потребностям ребенка, т. к. фокус на

эстетике и минимализме зачастую отражает потребности родителей. Неочевидной причиной, по которой тренд подвергается критике, является формирование стандартизированного восприятия материнства, лишенного индивидуальности. Чрезмерный конформизм в следовании тренду проявляется в стремлении полностью соответствовать определенным эстетическим стандартам, навязанным модными тенденциями. Однако, как справедливо заметил Уильям Шекспир: «Ожидания – корень всех душевных страданий», и, в случае когда мечты об идеальном бежевом мире не оправдываются, приверженцы тренда могут столкнуться с психологическим напряжением и стрессом. Таким образом, для получения полноценной картины относительно значения популярного направления необходимо рассмотреть его аспекты в контексте влияния на нейropsychическое развитие ребенка.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЦВЕТОТЕРАПИИ

Известно, что разные цивилизации на протяжении веков изучали свойства цвета. Египтяне поклонялись богу солнцу Ра и верили, что сияние лучей света при прохождении сквозь цветные кристаллы может проникать в тело и исцелять недуги. Также египтяне документировали цветотерапевтические «исцеления» при помещении человека в окрашенные комнаты. Древний Египет считается одной из первых цивилизаций, которая открыла цветотерапию и фототерапию [1]. Традиционная китайская медицина основана на концепции Ци, протекающей через тело по определенным путям, называемым меридианами [2]. Целители в Древнем Китае считали, что цвет резонирует с определенными меридианами и может воздействовать на поток Ци, тем самым способствуя исцелению [3]. Древние индийские писания также свидетельствуют о применении хромотерапии. В аюрведической медицине цветотерапия относится к *Tanmatra Chikitsa*, или «терапии пяти чувств», которая предполагает исцеление тела и духа путем воздействия на зрение, осязание, вкус, слух, обоняние [1]. Важным в терапии является связь с чакрами человеческого тела. Постулируется, что каждая чakra соответствует определенному цвету, влияющему как на физическое, так и на психическое здоровье [4].

Первые философские концепции цвета появились в Древней Греции. Эмпедокл (*рис. 1*) сформулировал теорию четырех элементов: огня, земли, воздуха и воды, каждому из которых соответствует установленный цвет. Эмпедокл высказывал идею о том, что изображение предмета возникает при пересечении тончайших лучей, исходящих от образа,

● **Рисунок 1.** Эмпедокл из Агригента (Агридженто, Сицилия), ок. 483/82–424/423 гг. до н. э.

● **Figure 1.** Empedocles of Agrigento (Agrigento, Sicily), c. 483/82–c. 424/423 BC



● **Рисунок 2.** Платон на фреске Рафаэля Санти «Афинская школа» (школа Атенас, Ватикан), 1509 г.

● **Figure 2.** Plato featured in Raphael's The School of Athens fresco (Athenas School, Vatican), 1509



● **Рисунок 3.** «Демокрит». Агостино Карраччи. Национальные музеи и галерея Каподимонте. Неаполь, 1598 г.

● **Figure 3.** Democritus. Agostino Carracci. National Museums and Gallery of Capodimonte. Naples, 1598



● **Рисунок 4.** Аристотель на фреске Рафаэля Санти «Афинская школа» (школа Атенас, Ватикан), 1509 г.

● **Figure 4.** Aristotle featured in Raphael's The School of Athens fresco (Athenas School, Vatican), 1509



● **Рисунок 5.** Предполагаемый автопортрет Леонардо да Винчи (Королевская библиотека, Турин), ок. 1512 г.

● **Figure 5.** Leonardo da Vinci – presumed self-portrait (Royal Library, Turin), c. 1512



с «внутренним светом» глаза [5]. Данная гипотеза стала одной из первых попыток объяснить механизм зрения.

Платон (427–347 гг. до н. э.) (рис. 2) в трактате «Тимей», представляющем собой диалог древнегреческих философов, повествует: «Из органов боги, прежде всего, устроили светоносные глаза». Согласно Платону, человеческое зрение возникает посредством взаимодействия двух форм цвета – внутренней (огонь в глазах) и внешней (свет внешнего мира). По представлению афинского философа, все цвета происходят из антитетических начал – белого и черного, света и тьмы соответственно. Платон ассоциирует цвета с элементами стихии: огню соответствует белый, земле – черный, а вода и воздух относятся к нейтральным, их состояние определяет визуальные характеристики [6].

В V–IV вв. до н. э. появилась первая материалистическая гипотеза цветового зрения. Древнегреческий философ Демокрит Абдерский (460–370 гг. до н. э.) (рис. 3), будучи основоположником атомизма, создал теорию цвета, в основе которой лежит мысль о том, что все воспринимаемые объекты состоят из мельчайших частиц – атомов, которые отличаются по форме и расположению. Демокрит полагал, что цвет возникает в результате взаимодействия «призраков» атомов, обособившихся от поверхности тел, проникших через зрачок в глаз и соединившихся с атомами органа зрения [5]. Таким образом, цвет определяется порядком и структурой взаимодействующих атомов, а цветовосприятие – результат атомных взаимодействий [7].

Аристотель (384–322 гг. до н. э.) (рис. 4) рассматривал цвет в качестве психологической категории, связанной с чувственным восприятием. Именно поэтому древнегреческий философ изложил свои представления о цвете на страницах психологических трактатов, таких как «О душе» и «О чувственном восприятии». Аристотель определяет цвет прежде всего как нечто видимое и полагает, что средой зрительного восприятия является свет. Аристотель

полагал, что цвета напрямую влияют на психику человека и могут вызывать эмоциональные реакции [8].

Гениальный художник и ученый эпохи Возрождения Леонардо да Винчи (рис. 5), считавший глаз важнейшим из всех органов чувств, писал: «Глаз есть окно человеческого тела, через которое он смотрит на свой путь и наслаждается красотой мира» [9]. Леонардо да Винчи объяснял появление цвета через взаимодействие света, тени и прозрачности, подчеркивая важность светового моделирования для передачи объема и формы. Он полагал, что цвета возникают в результате преломления и отражения света, а также его особенностей, таких как интенсивность и направление. Художник считал, что правильное понимание и использование цвета помогают передать настроение, глубину и движение в произведениях искусства.

Исаак Ньютон, являясь основоположником классической физики и математического анализа, внес важнейший вклад в развитие оптики. В экспериментах с призмами Ньютон продемонстрировал, что солнечный свет состоит из спектра различных цветов аналогично цветам радуги (рис. 6). Результаты исследований были опубликованы в 1672 г. под названием «Новая теория света и цветов». Ученый показал, что цвет – это свойство любых материальных объектов излучать и отражать световые волны. Эти открытия заложили основы современной теории света и цвета, а также способствовали развитию спектроскопии и оптических технологий. Работа Ньютона открыла новые горизонты в понимании природы света, что оказало существенное влияние на развитие науки и техники [10].

Великий немецкий поэт, мыслитель Иоганн Вольфганг Гете стремился понять природу восприятия и художественного выражения, поскольку интересовался живописью. Гете подходил к цвету с гуманистической точки зрения, связывая его с эмоциональным и духовным состоянием человека. Работа Гете «К теории цвета», над которой он трудился 20 лет (1790–1810 гг.), не потеряла

актуальности и в настоящее время. Гете создал свой собственный цветовой круг – концепцию, объединяющую цвета в определенной последовательности, отражающую их восприятие человеком (рис. 7). В его цветовой системе выделяются две группы цветов: «положительные» и «отрицательные». К первой группе Гете относил цвета, создающие бодрое, живое и энергичное настроение: желтый, оранжевый и красно-желтый. Во вторую группу включались цвета, вызывающие беспокойное и тоскливое настроение: синий, красно-синий и сине-красный. Зеленый цвет Гете называл «нейтральным» и связывал его с балансом и спокойствием. Поэт считал, что цвет оказывает непосредственное влияние на душевное состояние человека, его теория подчеркивала духовную и психологическую сторону восприятия цвета, что стало важным дополнением к научной физической теории Ньютона [11].

В 1798–1799 гг. Гете и немецкий драматург, поэт Фридрих Шиллер создали «Розу темпераментов» (рис. 8), которая связывает цвета с определенными чертами характера и типами личности [12]:

■ Холерик (красный, оранжевый и желтый) – ассоциируются с тиранами, героями и авантюристами, обладающими энергией и импульсивностью.

■ Сангвиник (желтый, зеленый и голубой) – связаны с гедонистами, любовниками и поэтами, характеризующимися жизнерадостностью и общими.

■ Флегматик (голубой, синий и фиолетовый) – отражают ораторов, историков и людей, склонных к спокойствию и рассудительности.

■ Меланхолик (фиолетовый, пурпурный и красный) – соответствуют философам, педантам и правителям, проявляющим глубокие размышления и иногда унылое настроение.

Данная концепция применяется для понимания взаимосвязи между цветовой гаммой, характером и поведением человека. Она также нашла применение в психологических теориях, искусстве и дизайне, подчеркивая влияние цвета на психологическое состояние и личностные черты. Пытаясь создать единую систему для цвета, художники вскоре стали изображать цветовой спектр в виде объемных фигур [13].

Величайший русский ученый Михаил Васильевич Ломоносов впервые в мире выдвинул гипотезу о существовании трехкомпонентного механизма цветового зрения. Именно он в середине XVIII столетия ввел представление о биофизическом восприятии цвета в своем труде «Слово о происхождении света, новую теорию о цветах представляющее, июля 1-го дня 1756 года говоренное» (рис. 9) [9]. Ломоносов разработал теорию света, с помощью которой объяснил физиологические механизмы цветовых явлений. Михаил Васильевич полагал, что в органе зрения существует три цветочувствительных элемента, которые отвечают за возбуждение трех типов рецепторов, соответствующих красному, синему и желтому цветам. Происхождение остальных цветов ученый связывал со смешиванием трех основных [14]. Подчеркивая неразрывную связь искусства и науки, художественная теория М.В. Ломоносова обрела научные основания, которые стали фундаментом дальнейших открытий.

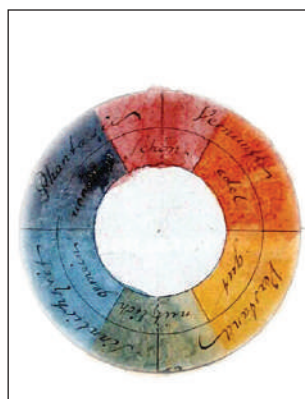
● **Рисунок 6.** Классический опыт И. Ньютона по открытию дисперсии света (1672 г.). Getty Images®

● **Figure 6.** I. Newton's classic experiment by which he discovered the dispersion of light (1672)



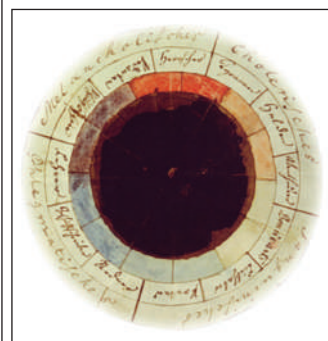
● **Рисунок 7.** «Цветовой круг» И.В. Гете, 1810 г. [11]

● **Figure 7.** I.V. Goethe's Colour Circle, 1810 [11]



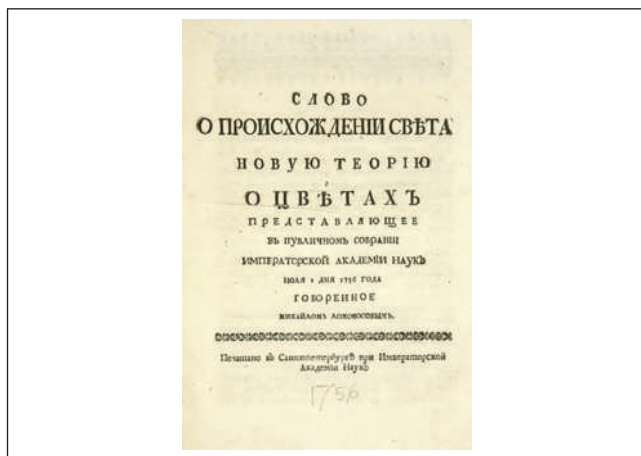
● **Рисунок 8.** «Роза темпераментов» И.В. Гете и Ф. Шиллера, 1798 г. [11]

● **Figure 8.** Rose of Temperaments compiled by I.V. Goethe and F. Schiller, 1798 [11]



● **Рисунок 9.** Слово о происхождении света, новую теорию о цветах представляющее, июля 1-го дня 1756 года говоренное Михаилом Ломоносовым. СПб.: При Императорской Академии наук; 1756

● **Figure 9.** Oration on the origin of light, a new theory of colour, presented by Mikhail Lomonosov on July 1, 1756. SPb.: At the Imperial Academy of Sciences; 1756



В 1942 г. немецкий невролог Курт Гольдштейн провел серию экспериментов, где показал влияние цвета на системные физиологические реакции человека, проявляющиеся на уровне эмоций, когнитивной и двигательной

функции [15]. В частности, был описан опыт, который продемонстрировал, что красный цвет усиливает неврологическую симптоматику, а зеленый улучшает двигательные функции [16]. Гипотеза Гольдштейна не была доказана в других экспериментах, но его работа побудила к дальнейшим исследованиям физиологических эффектов цвета.

Швейцарский психиатр, основавший школу аналитической психологии, Карл Густав Юнг считается пионером цветовой психологии в XX в. Юнг интересовался свойствами и значениями цветов, а также потенциалом искусства как инструмента психотерапии. Ученый полагал, что определенные цвета могут символизировать различные психологические состояния и эмоциональные аспекты личности – «Цвета являются родным языком подсознания» (рис. 10). Юнг изучал цветовую символику на предмет ее архетипического значения [17]. Психиатр подчеркивал – восприятие цвета варьирует в зависимости от культурного и индивидуального контекста. В 1902 г. Юнг опубликовал работу, ставшую основой трехкомпонентной теории цветовосприятия.

Немецкий врач, физиолог Герман Гельмгольц развил гипотезу Т. Юнга о трехкомпонентной системе восприятия цвета. Он предположил, что в сетчатке глаза существуют три типа светочувствительных рецепторов, каждый из которых реагирует на определенный диапазон спектра. По мнению Гельмгольца, восприятие всех цветов возникает при совместной стимуляции рецепторов, следствием чего является поступление стимулов в мозг, где они объединяются и интерпретируются в качестве полноценного изображения [9]. Данная идея стала фундаментальной для современной физиологической теории цветового зрения.

Важным открытием в теории цветовосприятия стала оппонентная теория цветового зрения, автором которой является немецкий физиолог Эвальд Геринг. В период с 1872 по 1874 г. Геринг опубликовал фундаментальную работу, которая раскрыла принципы теории светочувствительности. Согласно оппонентной теории световые лучи определенного спектра вызывают ассимиляцию или диссимиляцию красно-зеленого или желто-синего вещества и одновременно с этим диссимиляцию бело-черного вещества, что позволяет человеческому глазу различать все оттенки и цвета [18]. Однако труд ученого несправедливо не признавался его современниками.

Дальнейшие открытия были направлены на понимание механизмов цветового зрения. В 1967 г. за свои исследования, связанные с первичными физиологическими и химическими процессами, происходящими в зрительной системе, а также за открытие биохимической функции витамина А были награждены Нобелевской премией по физиологии и медицине Джордж Уолд, Холден Кеффер Хартлайн и Рагнар Гранит, шведский нейрофизиолог финского происхождения. Уильям Раштон в результате экспериментов с измерением коэффициентов поглощения света с помощью денситометрии открыл два пигмента: эритролаб (пигмент, чувствительный к красной части спектра, к длинным L-волнам) и хлоролаб (пигмент, чувствительный к зеленой части спектра, к средним M-волнам). Третий фотопигмент цианолаб был обнаружен сотрудниками

● **Рисунок 10.** Цветовая модель поведения основана на работах швейцарского психолога Карла Юнга

● **Figure 10.** The colour model of behaviour is based on the work of Swiss psychologist Carl Jung



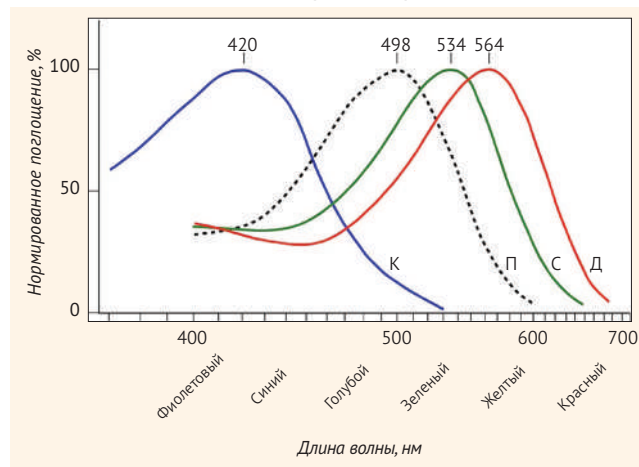
исследовательской лаборатории Роберта Марка (США) в 1987 г. Предпринимались попытки опровергнуть трехкомпонентную теорию цветового зрения (ионная теория П.П. Лазарева, одноколбочковая модель цветосприятия Джона А. Медейроса, нелинейная двухкомпонентная теория цветосприятия С. Ременко) [9]. Современные исследования продолжают работать над созданием всеобъемлющей теории цветового зрения, объясняющей механизмы его функционирования. Тем не менее научное сообщество едино признает, что воздействие цвета оказывает значительное влияние на психологические особенности личности человека.

Великий русский невролог, физиолог, основоположник патопсихологического направления в России Владимир Михайлович Бехтерев емко высказался о влиянии цвета: «Умело подобранная гамма цветов способна благотворнее воздействовать на нервную систему, чем иные микстуры». Действительно, цвет является всепроникающей чертой нашего психологического опыта, играя роль во многих аспектах человеческого разума и поведения, таких как базовое зрение, распознавание объектов, эстетика и коммуникация. Зрительная система человека конструирует перцептивный опыт цвета из длин волн света, отраженных или излучаемых объектами и поверхностями вокруг нас.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ЦВЕТОВОСПРИЯТИЯ

Цветовое зрение – способность глаза к восприятию цветов на основе чувствительности к различным диапазонам излучения видимого спектра [19]. Условно цвета классифицируют на три группы в зависимости от длины волны излучения – длинноволновые: красный и оранжевый, средневолновые: желтый и зеленый, коротковолновые: голубой, синий и фиолетовый (рис. 11). Все богатство оттенков (общее их количество около десятков тысяч!) достигается путем смешения трех основных цветов: красного, зеленого и синего. Согласно трехкомпонентной теории Юнга – Ломоносова – Гельмгольца, существует три типа

● **Рисунок 11.** Чувствительность палочек (штриховая линия) и трех типов колбочек к излучению с разной длиной волны
 ● **Figure 11.** Sensitivity of rods (dashed line) and three types of cones to different wavelengths of light



колбочек, каждая из которых содержит специфический пигмент, чувствительный к определенной части спектра, что обеспечивает разнообразие цветового восприятия. Синие колбочки (S-cone) имеют максимум спектральной чувствительности в диапазоне 430–468 нм, у зеленых колбочек (M-cone) максимум поглощения находится на уровне 530 нм, а у красных (L-cone) – 560 нм. Колбочки L, M и S неравномерно распределены по полю зрения.

Оппонентная теория цветового зрения постулирует следующее: зрительная система человека интерпретирует информацию о цвете, обрабатывая сигналы от колбочек и палочек антагонистическим образом. Предполагается, что стимуляция одного из цветов пары оппонента подавляет восприятие другого. Рецептивные поля возбуждаются колбочками L и подавляются колбочками M (образуя «красно-зеленые» клетки); другие возбуждаются колбочками S и подавляются колбочками (L + M) (образуя «сине-желтые» клетки), формируя основу для хроматической оппозиции [20].

В норме у человека трихроматическое зрение. Аномальное восприятие одного из трех цветов обозначают как прот-, дейтер- и тританомалию. Данное название обусловлено существованием классификации врожденных расстройств цветового зрения Криса – Нагеля, где красный цвет считается первым, и обозначают его «протос» (греч. protos – первый), зеленый – «дейтерос» (греч. deuterios – второй) и синий – «тритос» (греч. tritos – третий). Полное невосприятие одного из трех цветов делает человека дихроматом и обозначается, соответственно, как прот-, дейтерили тританопия. Крайне редко встречаются монохроматы, воспринимающие только один из трех основных цветов. При грубой патологии колбочкового аппарата отмечается ахромазия – черно-белое восприятие мира (табл. 1).

Генетические исследования показывают, что более 50% женщин являются генетически тетрахроматами, имеющими четыре различных типа цветовых фоторецепторов в сетчатке. Основа генетической тетрахроматии заключается в том, что гены M и L расположены на X-хромосоме.

● **Таблица 1.** Варианты нарушений цветового зрения
 ● **Table 1.** Types of colour vision deficiency

Трихроматизм			
Дихроматизм	Протанопия	Дейтеранопия	Тританопия
Монохроматизм	Эритропсия (Протопсия)	Хлоропсия (Дейтеропсия)	Цианопсия (Тритопсия)
Ахроматизм			

Поскольку у женщин две X-хромосомы, они могут унаследовать две отдельные копии генов M и/или L. Генетическая тетрахроматия – это случай, когда женщина наследует отдельную четвертую колбочку – Q со спектральным пиком между M и L. Но до сих пор только один функциональный тетрахромат – женщина, которая видела разные цвета в ситуациях, когда большинство людей увидели бы только один цвет [21].

Нейронный механизм цветового зрения сложен и включает синергические процессы от сетчатки до коры головного мозга [20]. Этапы прохождения нервного импульса:

1. Фоторецепторы получают световую стимуляцию и преобразуют ее в электрическую энергию, вызывая нервные импульсы.
2. Биполярные клетки способствуют передаче информации преимущественно между фоторецепторами и ганглиозными клетками сетчатки (ГКС).
3. Горизонтальные клетки и амакриновые клетки регулируют передачу информации от фоторецепторов к биполярным клеткам и от биполярных клеток к ГКС соответственно.
4. ГКС отвечают за обработку и интеграцию информации, передавая электрические сигналы по нервным аксонам к релейным клеткам ЛКТ таламуса, в конечном итоге достигая зрительной коры и порождая зрение.

Большая часть сигналов от фоторецепторов формирует первичный зрительный путь (ретино-геникуло-стриарный путь, РГС). Через латеральные колленчатые тела таламуса сигналы поступают в затылочные области коры больших полушарий, в первичную зрительную кору (V1), где проводится анализ цвета, ориентации и других параметров [22]. Существует альтернативный путь – экстрагеникулярный. Часть волокон зрительного нерва не проходит через ЛКТ таламуса, а заканчивается в верхних бугорках четверохолмия среднего мозга – структурах, которые тоже специализируются на обработке зрительной информации. Из V1 (первичная зрительная кора или поле 17 в классификации Бродмана) зрительная информация достигает экстрастриарной коры по вентральному (затыльно-височному) и дорсальному (затыльно-теменному) путям. Далее информация идет во вторичную зрительную кору (поля 18 и 19). Наконец, данные попадают в теменные или височные доли, где локализованы ассоциативные области коры, благодаря которым складываются полноценные образы предметов [23].

- **Рисунок 12.** Приблизительное моделирование того, как видят мир дети в разном возрасте
- **Figure 12.** Approximate modelling of how children view the world across age



РАЗВИТИЕ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Зрительная система человека функционально и анатомически незрела при рождении и претерпевает существенные изменения в течение первых нескольких месяцев постнатальной жизни. Развитие зрительного анализатора новорожденного происходит посредством взаимодействия с окружающей средой и зрительной стимуляции, что, в свою очередь, способствует гармоничному нейropsychomotorному развитию, формированию когнитивных способностей и обуславливает социокультурную адаптацию. Онтогенез зрительной системы включает в себя структурные и функциональные изменения глазного яблока, зрительных путей, формирование нейронных сетей в корковых областях, а также адаптацию и совершенствование зрительных функций. Благодаря взаимосвязи нейронов первичной зрительной коры между собой и с нейронами, расположенными в других зонах мозга (затылочной, теменной, височной и лобной долях), образуются сложные динамические системы, являющиеся основой всей психической деятельности [24].

Наиболее активно процесс созревания зрительной системы происходит в первые 6 мес. жизни. Дети в возрасте 3–4 мес. способны различать контрастные цвета и отдают предпочтение движущимся объектам. Важные компоненты бинокулярного зрения, такие как восприятие глубины и плавное слежение глаз, достигают полной зрелости к 6 мес. В этом возрасте отмечается также существенное улучшение остроты зрения и контрастной чувствительности. Однако возраст окончательного формирования данных показателей зрительной функции остается предметом дискуссий. По данным разных авторов, он варьирует от 1 до 9 лет. На основании результатов исследований вызванных зрительных потенциалов есть основания полагать, что острота зрения, подобная взрослой, может наблюдаться у младенцев в возрасте от 4 до 7 мес. (рис. 12).

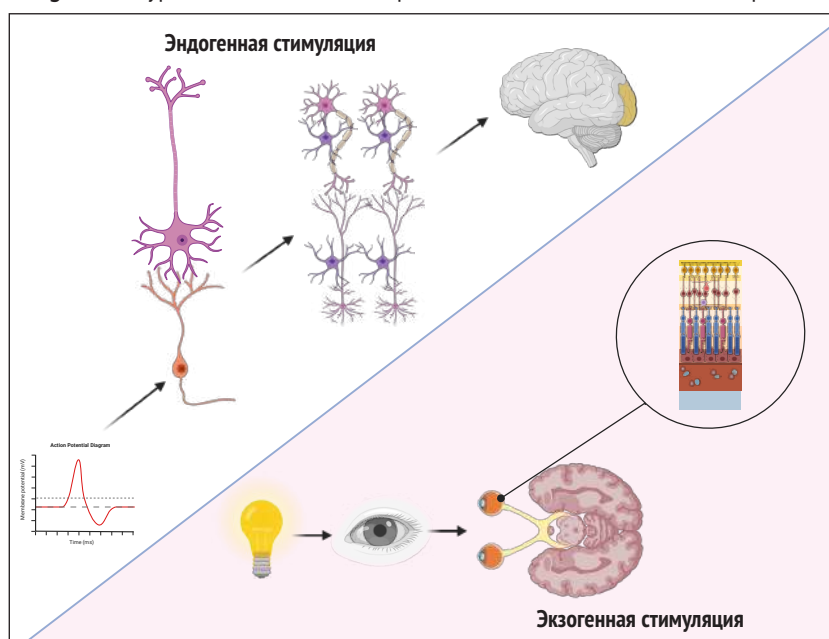
Функциональная зрелость первичного зрительного пути продолжается после 5 лет. Созревание зрительной коры

происходит в иерархическом порядке – более глубокие слои коры формируются раньше по сравнению с поверхностными, что обеспечивает последовательное становление высокоорганизованных зрительных функций. Процесс миелинизации волокон зрительного нерва, продолжающийся до 10-й нед. постнатальной жизни, способствует увеличению синаптической плотности зрительной коры. В результате улучшается зрительное восприятие и функциональная координация визуальных стимулов [25].

Необходимым условием для образования межнейронных связей является наличие визуального опыта, благодаря чему формируются определенные паттерны. Процесс сенсорной стимуляции является критически важным, он начинается с момента рождения и продолжается до достижения возраста 5–6 лет. Замечено, что в первые месяцы жизни наиболее активно формируются первичные контакты между нейронами [26]. Нервные стимулы, необходимые для регуляции и корректировки процессов, зависящих от активности центральной нервной системы (ЦНС), поступают из двух источников (рис. 13) [27].

■ Первый тип стимулов – эндогенный, возникает из потенциалов действия, создаваемых отдельными ганглиозными

- **Рисунок 13.** Виды нервных стимулов, необходимых для формирования визуального опыта
- **Figure 13.** Types of neural stimuli required for the formation of visual experience



клетками. Далее сигналы становятся множественными, содружественными и трансформируются в синхронные волны возбуждения.

■ Второй тип стимулов – сенсорная информация из экзогенных (вне мозга) источников является процессом, необходимым для развития нервной системы и зрения.

Эндогенная нейронная активность имеет диффузный характер распространения. В результате формируется нативная сеть, составляющая основу для более сложной стимуляции и совершенствования нейросистем. Данный процесс является типовым для нейросенсорного развития. Единичные ганглиозные клетки формируют первичный сигнал, который является отправной точкой для эндогенной стимуляции. В дальнейшем количество сигналов и сложность их взаимодействия увеличивается, образуются волны возбуждения, способствующие дифференцировке ядер латеральных колленчатых тел (ЯЛКТ) [28].

Экзогенная стимуляция, являющаяся, по сути, визуальным опытом, способствует образованию из нейронов т. н. столбцов ориентации, которые необходимы для восприятия линий, узоров, движения и цвета. Данный процесс продолжается в первые три года жизни и считается критическим периодом, поскольку характеризуется высокой нейрональной пластичностью. В этот важный период для нормальной зрительной функции необходимо создание определенных условий окружающей среды: достаточное количество света, концентрация внимания на предметах, новизна, изменчивость исследуемого объекта, его движение и цветовая гамма [25]. Новообразованные нейронные связи при регулярной стимуляции сохраняются и совершенствуются. В случае же нерегулярной или редкой стимуляции связи атрофируются и исчезают, что демонстрирует важность постоянной сенсорной стимуляции для развития и сохранения цветового зрения.

Известно, что люди с нарушениями нейроразвития и нейротипичные люди различаются по многим аспектам восприятия и познания, включая цвет. В случае синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) различение синего и желтого цветов у взрослых и детей снижается [29]. Предполагается, что данная особенность связана с более низкими уровнями дофамина сетчатки при СДВГ, что снижает эффективность коротковолновых колбочек. Также в литературе описаны случаи нетипичного цветового восприятия при аутизме. Сообщается, что у пациентов возникает гиперчувствительность к одним цветам или Obsessive и отвращение к другим цветам. Например, в 2014 г. был опубликован клинический случай ребенка, страдающего аутизмом, чьи цветовые Obsessive были настолько сильны, что он покрасил собаку в синий цвет и носил только темно-синюю одежду, его спальня была выкрашена в фиолетовый и черный цвета. Сообщалось, что у ребенка была фобия других цветов [30]. Ученые пришли к выводу, что различные аспекты цветового восприятия и познания являются нетипичными при аутизме. Однако требуются дальнейшие исследования для выявления нейронной основы атипичного функционирования.

ВЛИЯНИЕ ВИЗУАЛЬНОГО ОПЫТА НА РАЗВИТИЕ ЦВЕТООЩУЩЕНИЯ

В исследованиях по изучению влияния визуального опыта на развитие цветоощущения были получены неоднозначные данные. Например, работа Sugita продемонстрировала, что выращивание детенышей обезьян в комнате, освещенной только монохроматическим светом в течение одного года, привело к долгосрочному нарушению способности сохранять цвет перцептивно постоянным при изменении освещения [31]. Напротив, ряд исследований с участием взрослых пациентов с врожденной катарактой предполагают, что период визуальной депривации в младенчестве не приводит к долгосрочному дефициту цветового зрения [32, 33].

Исследование Laeng показало, что взрослые, родившиеся за полярным кругом, которые с раннего возраста наблюдали пурпурные сумерки зимнего mørketid (когда солнце не поднимается над горизонтом в течение нескольких месяцев), лучше различали пурпурные цвета и хуже зеленые. Таким образом, можно сделать вывод: цветовое зрение в ходе раннего развития адаптируется под условия окружающей среды, что приводит к специализированному цветовому зрению в долгосрочной перспективе [34].

ИССЛЕДОВАНИЯ ЦВЕТОВЫХ ПРЕДПОЧТЕНИЙ ДЕТЕЙ

Исследования визуальных предпочтений младенцев в отношении цвета могут способствовать пониманию цветовых предпочтений во взрослом возрасте. Ученые провели серию экспериментов, в которых младенцам в возрасте 3–4 мес. были продемонстрированы разные цветные пятна, в это время исследователи регистрировали время фиксации взгляда. Было показано, что младенцы особенно долго смотрят на синие цвета, а также на красные и фиолетовые, в то время как желтый и зеленый цвет задерживают на себе взгляд ребенка меньше [35, 36]. Была изучена природа выявленных визуальных предпочтений, и психофизические эксперименты установили – данный феномен определяется не яркостью или насыщенностью цвета, а скорее «спонтанным предпочтением оттенка».

Существует ряд исследований, демонстрирующих приверженность детей к цветам определенной характеристики (табл. 2) [37–40].

С целью всестороннего развития детей сенсорное обогащение часто обеспечивается с помощью красочных игровых зон. Использование яркой цветовой гаммы в игровых сооружениях, мебели, настенных украшениях не только привлекает внимание детей, но и стимулирует их сенсорные модели и когнитивные процессы. Основная мотивация создания насыщенных красочных сред – положительные эффекты сенсорного обогащения. Однако существует порог, за которым окружение детей становится чрезмерно стимулирующим и может превратиться в «какофонию образов» или отвлекающую «визуальную бомбардировку» [41]. Например, Fisher провел эксперимент с участием детей 5-летнего возраста, которым было предложено выполнение заданий в разных визуальных средах. Исследование продемонстрировало неблагоприятное влияние красочности

- **Таблица 2.** Исследования, раскрывающие цветовые предпочтения детей
 ● **Table 2.** Studies showing children's colour preferences

Название исследования	Описание исследования	Результаты исследования
Эмоциональные ассоциации детей с цветами [37]	В исследовании приняли участие 60 детей (30 мальчиков и 30 девочек) в возрасте 5–6,5 лет. Детям задавали вопрос об их любимом цвете, затем показывали девять разных цветов в случайном порядке. Для каждого цвета детей спрашивали: «Какие чувства у вас вызывает цвет?»	Ответы демонстрировали четкие цвето-эмоциональные ассоциации. Дети положительно реагировали на яркие цвета (например, розовый, синий, красный) и отрицательно – на темные (например, коричневый, черный, серый). Эмоциональные реакции детей на яркие цвета становились все более позитивными с возрастом.
Моделирование дизайна цветных графических книг с использованием визуального словаря на основе цветовых предпочтений детей [38]	В исследовании приняли участие 256 детей в возрасте от 3 до 6 лет. Детям было предложено выполнить ряд заданий: выбор предпочитаемых цветов из девяти вариантов; выбор предпочитаемой яркости цвета из трех разных цветовых оттенков; указание предпочтений в отношении дополнительных цветов, соответствующих цветов и основных цветов.	Результаты эксперимента показали, что дети в возрасте от 3 до 6 лет в основном предпочитают красный, синий и желтый, а также цвета с высокой степенью яркости. По мере взросления мальчики, как правило, предпочитают синий, а девочки – розовый, при этом красный остается любимым цветом для обоих полов. Дети в возрасте от 3 до 6 лет предпочитают основные цвета.
Цветовые предпочтения и цветовые предпочтения объектов у детей в возрасте 48–84 мес. [39]	В данном исследовании использовался описательный подход для определения цветовых предпочтений у детей в возрасте 48–84 мес. В исследовании приняли участие 359 детей: 137 воспитанников детского сада и 212 первоклассников. Участникам задавали вопросы о трех любимых и трех нелюбимых цветах.	Согласно исследованию, дети предпочитали яркие, теплые цвета, такие как розовый, красный и синий, более темным, таким как черный, и нейтральным оттенкам коричневого и серого. Девочки и мальчики различались в своих рейтингах предпочитаемых цветов одежды. Розовый, красный, синий, белый и желтый были цветами, которые дети предпочитали для таких мест, как дом и школа.
Использование устройств отслеживания движения глаз, закрепленных на голове, для изучения цветовых предпочтений детей и их восприятия игрушек с различными цветовыми градиентами [40]	В данном исследовании изучалось, как цветовые градиенты влияют на привлекательность и визуальный комфорт детей в возрасте от 4 до 7 лет. В исследовании приняли участие 23 ребенка. Было проанализировано 108 наборов данных отслеживания глаз, включая индекс привлекательности цвета (COI), индекс визуального комфорта (PUI) и частоту саккад (SR).	Результаты показали, что дети больше привлекаются цветами, когда насыщенность уменьшается, а яркость увеличивается в определенном диапазоне. Умеренная яркость и контрастность повышают визуальный комфорт во время игры, в то время как крайне низкая контрастность затрудняет концентрацию. Теплые цвета (красный, оранжевый и желтый) немного доминируют в предпочтениях; однако роль оттенка, насыщенности и яркости в цветовых предпочтениях детей остается неубедительной.

- **Таблица 3.** Влияние цвета на эмоциональное состояние человека
 ● **Table 3.** Influence of colour on human emotional state

Эмоции	Цвет	Ссылки
Счастье	Яркий желтый, красный	D. Jonauskaitė et al. [45], N. Umamaheshwari et al. [46]
Спокойствие	Светло-голубой, зеленый	G.W. Russell et al. [47]
Воодушевление	Яркий красный, оранжевый	P. Ekman et al. [48]
Тревога	Ярко-красный, желтый	M.W. Eysenck et al. [49], D. Jonauskaitė et al. [45]
Безмятежность	Бледно-голубой, лавандовый, синий	R.M. Amawi et al. [50]
Комфорт	Теплый желтый, бежевый	M.D. Fairchild [51]

визуальной среды на успеваемость детей [42]. Группа ученых под руководством Keren Stern-Eliran провели эксперимент с участием 18 детей в возрасте 3–4 лет. Результаты показали, что яркая игровая поверхность мешала структурированной игре дошкольников [43].

В контексте лучшего усвоения информации отдельное внимание заслуживает цветовое решение в классах Монтессори. Мария Текла Артемизия Монтессори, будучи врачом и педагогом, разработала уникальную систему, основанную на идее свободного воспитания. В реализации

данного подхода важное место занимает сенсорное восприятие, которое развивается посредством организации специальной среды. Заметив, что достичь лучшей концентрации внимания при обучении ребенка можно в условиях нейтрального фона, Монтессори применила цветовое кодирование в своих образовательных классах.

Цветовая психология играет ключевую роль в создании лечебной среды, адаптированной к уникальным потребностям детей. Теплые и яркие цвета, такие как желтый и красный, поднимают настроение маленьких пациентов в игровых

зонах, в то время как более мягкие пастельные тона, такие как синий и зеленый, могут успокаивать и потенциально помогать в восприятии боли в палатах восстановления. Существуют различные исследования, определяющие связь цвета с эмоциональным аспектом (табл. 3) [44]. Результаты исследований были успешно внедрены в практическую деятельность медицинских организаций г. Москвы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цвет имеет колоссальное значение для формирования визуального опыта, что определяет развитие не только зрительного анализатора, но и когнитивных функций. Преднамеренное лишение сенсорной стимуляции детей

Список литературы / References

1. Gupta R. Color therapy in mental health and well being. *Int J All Research Education and Scientific Methods*. 2021;9(2):1068–1076. Available at: https://www.ijaresm.com/uploaded_files/document_file/Dr._Rakesh_Gupta_YLin.pdf.
2. Qi W, He B, Gu Q, Li Y, Liang F. Scientific exploration and hypotheses concerning the meridian system in traditional Chinese medicine. *Acupunct Herb Med*. 2024;4(3):283–289. <https://doi.org/10.1097/HM9.0000000000000128>.
3. Elendu C. The evolution of ancient healing practices: From shamanism to Hippocratic medicine: A review. *Medicine*. 2024;103(28):e39005. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000039005>.
4. Anusha K. The Integral Role of the Seven Chakras and Their Activation Mechanisms in Human Energy Dynamics. *The International Journal of Commerce Management and Business Law in International Research*. 2024;1(2):17–21. <https://doi.org/10.5281/zenodo.15009939>.
5. Нечипоренко ПА. Представления древних философов об акте зрения. *Офтальмологические ведомости*. 2008;1(4):77–83. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/katgbx>.
Nechiporenko PA. Representations of ancient philosophers about the act of vision. *Ophthalmology Journal*. 2008;1(4):77–83. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/katgbx>.
6. Sassi MM. Philosophical Theories of Colour in Ancient Greek Thought – and Their Relevance Today. *Ancient Philosophy Today*. 2022;4(2):155–175. <https://doi.org/10.3366/amph.2022.0066>.
7. Kelli R. Democritus' Theory of Colour. *Rhizomata*. 2020;7(2):269–305. <https://doi.org/10.1515/rhiz-2019-0012>.
8. Месяц СВ. Аристотель о природе цвета. *Вестник Ленинградского государственного университета имени А. С. Пушкина*. 2013;2(1):28–39. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qbjbgv>.
Mesyats SV. Aristotle on the nature of Color. *Pushkin Leningrad State University Journal*. 2013;2(1):28–39. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/qbjbgv>.
9. Коровенков РИ. Как менялось представление о цвете и цветовом зрении. *Новое в офтальмологии*. 2022;2(3):56–52. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article/kak-menyalos-predstavlenie-o-tsvete-i-tsvetovom-zrenii>.
Korovenkov RI. How the idea of color and color vision changed. *Novoe v Oftalmologii*. 2022;2(3):56–52. (In Russ.) Available at: <https://eyepress.ru/article/kak-menyalos-predstavlenie-o-tsvete-i-tsvetovom-zrenii>.
10. Бадеева ЕА, Кириллов ГМ, Бадеев ВА. Философская оптика: наследие Рене Декарта и Исаака Ньютонa. *Современные философские исследования*. 2025;1(1):22–32. <https://doi.org/10.18384/2949-5148-2025-1-22-32>.
Badeeva EA, Kirillov GM, Badeev VA. Philosophical optics: the legacy of Rene Descartes and Isaac Newton. *Contemporary Philosophical Research*. 2025;1(1):22–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18384/2949-5148-2025-1-22-32>.
11. Calvo I. Symbolic Color Associations in Goethe's Farbenlehre and its application in the pictorial work of its early receptors. *Color Culture and Science Journal*. 2019;(9):65–73. <https://doi.org/10.23738/ccsj.i92018.07>.
12. Месяц СВ. *Иоганн Вольфганг Гете и его учение о цвете (часть первая)*. М.: Кругъ; 2012. 464 с. Режим доступа: <https://interesi.wordpress.com/wp-content/uploads/2014/06/d0b8-d0b2-d0b3d191d182d0b5-d0b8-d0b5d0b3d0be-d183d187d0b5d0bd0b8d0b5-d0be-d186d0b2d0b5d182d0b5-d187d0b0d181d182d18c-d0b0b5d180d0b2.pdf>.
13. Kuehni RG, Mayer Tobias. In: Shamey R. (eds). *Encyclopedia of Color Science and Technology*. Cham: Springer; 2023, pp. 1143–1145. https://doi.org/10.1007/978-3-030-89862-5_306
14. Лиманская ЛЮ. Учение М. В. Ломоносова о свете и цвете в контексте натурфилософии и художественных исканий середины XVIII века. *Культура и искусство*. 2013;(2):127–131. Режим доступа: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=62486.
Limanskaya LYu. M. V. Lomonosov's Teaching about Light and Color Within the Framework of Natural Philosophy and Art Quests in Mid XVIII Century. *Culture and Art*. 2013;(2):127–131. (In Russ.) Available at: https://nbpublish.com/library_read_article.php?id=62486.
15. Elliot AJ. Color and psychological functioning: a review of theoretical and empirical work. *Front Psychol*. 2015;6:368. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00368>.
16. Goldstein K. Some Experimental Observations Concerning the Influence of Colors on the Function of the Organism. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 1942;1(1):147–151. Available at: <https://gwern.net/doc/psychology/vision/1942-goldstein.pdf>.
17. Laughlin K. The Spectrum of Consciousness: Color Symbolism in the Typology of C. G. Jung. *Humanities and Social Sciences*. 2015;1–15. Available at: https://www.academia.edu/37006987/The_Spectrum_of_Consciousness_Color_Symbolism_in_the_Typology_of_C_G_Jung.
18. Conway BR, Malik-Moraleda S, Gibson E. Color appearance and the end of Hering's Opponent-Colors Theory. *Trends Cogn Sci*. 2023;27(9):791–804. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2023.06.003>.
19. Конаева ВГ (ред.). *Глазные болезни*. М.: Офтальмология; 2018. 495 с. <https://doi.org/10.25276/978-5-903624-36-2-65-84>.
20. Zhang B, Zhang R, Zhao J, Yang J, Xu S. The mechanism of human color vision and potential implanted devices for artificial color vision. *Front Neurosci*. 2024;18:1408087. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1408087>.
21. Lee J, Jennings N, Srivastava V, Ng R. Theory of Human Tetrachromatic Color Experience and Printing. *ACM Trans. Graph.* 2024;43(4):1–15. 2024;43(4):128.
22. Ichinose T, Habib S. ON and OFF Signaling Pathways in the Retina and the Visual System. *Front Ophthalmol*. 2022;2:989002. <https://doi.org/10.3389/fopht.2022.989002>.
23. Паштаев НП, Андреев АН. *Клиническая анатомия и физиология органа зрения*. М.: Офтальмология; 2018. 296 с. Режим доступа: <https://eyepress.ru/article/klinicheskaya-anatomiya-i-fiziologiya-organa-zreniya31-10-2023-2-01-56-177>.
24. Рюмина ИИ, Кухарцева МВ, Нароган МВ, Боровиков ПИ, Лагутин ВВ, Уайтли И. Ранний визуальный опыт и его роль в развитии ребенка. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2020;8(4):52–60. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-52-60>.
Ryumina II, Kukhartseva MV, Narogan MV, Borovikov PI, Lagutin VV, Whiteley I. Early visual experience and its role in the development of a child. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2020;8(4):52–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2020-8-4-52-60>.
25. Kozma P, Kovács I, Benedek G. Normal and abnormal development of visual functions in children. *Acta Biol Szeged*. 2001;45(1-4):23–42. Available at: <https://abs.bibl.u-szeged.hu/index.php/abs/article/view/2183>.
26. Buttelmann D, Schieler A, Wetzel N, Widmann A. Infants' and adults' looking behavior does not indicate perceptual distraction for constrained modelled actions – An eye-tracking study. *Infant Behav Dev*. 2017;47:103–111. [https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.04](https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.04.001)

28. Maule J, Skelton AE, Franklin A. The Development of Color Perception and Cognition. *Annu Rev Psychol.* 2023;74:87–111. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-032720-040512>.
29. Uebel-von Sandersleben H, Albrecht B, Rothenberger A, Fillmer-Heise A, Roessner V, Sergeant J et al. Revisiting the co-existence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Tic Disorder in childhood – The case of colour discrimination, sustained attention and interference control. *PLoS ONE.* 2017;12(6):e0178866. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178866>.
30. Ludlow AK, Heaton P, Hill E, Franklin A. Color obsessions and phobias in autism spectrum disorders: The case of JG. *Neurocase.* 2014;20(3):296–306.
31. Sugita Y. Experience in early infancy is indispensable for color perception. *Curr Biol.* 2004;14(14):1267–1271. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2004.07.020>.
32. Pitchaimuthu K, Sourav S, Bottari D, Banerjee S, Shareef I, Kekunnaya R, Röder B. Color vision in sight recovery individuals. *Restor Neurol Neurosci.* 2019;37(6):583–590. <https://doi.org/10.3233/RNN-190928>.
33. McKyton A, Ben-Zion I, Doron R, Zohary E. The Limits of Shape Recognition following Late Emergence from Blindness. *Curr Biol.* 2015;25(18):2373–2378. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.06.040>.
34. Laeng B, Brennen T, Elden A, Gaare Paulsen H, Banerjee A, Lipton R. Latitude-of-birth and season-of-birth effects on human color vision in the Arctic. *Vision Res.* 2007;47(12):1595–1607. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2007.03.011>.
35. Skelton AE, Franklin A. Infants look longer at colours that adults like when colours are highly saturated. *Psychon Bull Rev.* 2020;27(1):78–85. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01688-5>.
36. Taylor C, Schloss K, Palmer SE, Franklin A. Color preferences in infants and adults are different. *Psychon Bull Rev.* 2013;20(5):916–922. <https://doi.org/10.3758/s13423-013-0411-6>.
37. Boyatzis CJ, Varghese R. Children's emotional associations with colors. *J Genet Psychol.* 1994;155(1):77–85. <https://doi.org/10.1080/00221325.1994.9914760>.
38. Xu W, Xu H, Guo X. Modelling Design of Color Graphics Books Using Visual Vocabulary Based on Children's Color Language Preferences. *Comput Model Eng Sci.* 2022;130(2):1171–1192. <https://doi.org/10.32604/cmesci.2022.017824>.
39. Ferah Özcan A, Tunçeli Hİ. The Color Liking and Object Color Preferences of 48-84 Month-old Children According to the Gender. *Journal of Education, Theory and Practical Research.* 2023;9(2):163–178. <https://doi.org/10.38089/ekvad.2023.143>.
40. Chen Z, Yan T, Cai Y, Cui T, Chen S. Using head-mounted eye trackers to explore children's color preferences and perceptions of toys with different color gradients. *Front Psychol.* 2023;14:1205213. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1205213>.
41. Stern-Eliran K, Zilcha-Mano S, Sebba R, Levit Binnun N. Disruptive Effects of Colorful vs. Non-colorful Play Area on Structured Play – A Pilot Study with Preschoolers. *Front Psychol.* 2016;7:1661. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01661>.
42. Fisher AV, Godwin KE, Seltman H. Visual environment, attention allocation, and learning in young children: when too much of a good thing may be bad. *Psychol Sci.* 2014;25(7):1362–1370. <https://doi.org/10.1177/0956797614533801>.
43. Stern-Eliran K, Zilcha-Mano S, Sebba R, Levit Binnun N. Disruptive Effects of Colorful vs. Non-colorful Play Area on Structured Play – A Pilot Study with Preschoolers. *Front Psychol.* 2016;7:1661. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01661>.
44. Singh M, Singari RM, Bholey M. The Influence Of Color On Visual Psychology And Cognitive Behavior: A Study In Paediatrics Hospital Environment. *Educational Administration: Theory and Practice.* 2024;30(5):13164–13177. Available at: <https://kuey.net/index.php/kuey/article/view/5679>.
45. Jonauskaitė D, Mohr C. Do we feel colours? A systematic review of 128 years of psychological research linking colours and emotions. *Psychon Bull Rev.* 2025;32(4):1457–1486.
46. Umamaheshwari N, Asokan S, Kumaran TS. Child friendly colors in a pediatric dental practice. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2013;31(4):225–228. <https://doi.org/10.4103/0970-4388.121817>.
47. Russell GW, Brooks DL. Color and emotions: A review and metaanalysis. *J Exp Psychol Gen.* 2004;133(1):154.
48. Ekman P, Davidson I (eds.). *The nature of emotions: Fundamental questions.* Oxford University Press; 1994. 496 p.
49. Eysenck MW, Keane TM. *Cognitive Psychology: A Student's Handbook.* Psychology Press; 2015. 856 p. <https://doi.org/10.4324/9781315778006>.
50. Amawi RM, Murdoch MJ. Understanding Color Associations and Their Effects on Expectations of Drugs' Efficacies. *Pharmacy.* 2022;10(4):82. <https://doi.org/10.3390/pharmacy10040082>.
51. Fairchild Mark D. *Color appearance models.* John Wiley & Sons; 2005. 408 p. Available at: <https://scis.uohyd.ac.in/~chakks/cipclass/lects/ColourAppearance.pdf>.

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

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

Информация об авторах:

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; педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; zakharova-rmapo@yandex.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

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; Pediatrician, Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Viktoriya D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika.churilova.2020@yandex.ru

Бронхиты у детей: обратите внимание на респираторное здоровье

Н.Л. Потапова, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Читинская государственная медицинская академия; 672000, Россия, Чита, ул. Горького, д. 39а

Резюме

В педиатрической практике бронхиты являются группой наиболее частых заболеваний бронхолегочной системы. Привычно простое отношение к бронхитам как к легкой нозологической форме в настоящее время пересмотрено и требует серьезной адаптации мирового медицинского сообщества к более внимательному учету симптомов в связи с выделением рецидивирующих бронхитов различной этиологии и затяжного бактериального бронхита. Особенно важным является потенциально возможное негативное влияние бактериальных бронхитов затяжного течения на долгосрочное респираторное здоровье в виду формирования бронхоэктазов. В первую очередь в реальной клинической практике следует акцентировать к данным особенностям внимание врачей-педиатров первичного звена. В настоящем обзоре проанализированы данные современной научной литературы по электронным базам данных PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, платформе Springer Link, научного издательского дома Elsevier, Киберленинка. Анализ 42 полнотекстовых обзоров объединил в приведенном обзоре дифференциально-диагностические критерии разных форм бронхитов, в том числе являющихся вторичными. Подчеркнута важная роль длительности симптомов бронхита и особенности клинической картины. В контексте затяжного бактериального бронхита обращается внимание на высокие риски формирования хронического бронхолегочного процесса при поздней диагностике данной формы поражения бронхов. Рассмотрены вопросы использования антибактериальной терапии при бронхитах в мировой практике, освещены основные причины нерациональной терапии. Проанализированы подходы к мукоактивной терапии с учетом положительного прогностического влияния на долгосрочное респираторное здоровье в свете функционально активного мукоцилиарного клиренса. Показана потенциально высокая клиническая эффективность терапии бронхита многокомпонентными фитопрепаратами.

Ключевые слова: кашель, дети, бронхиты, фитотерапия, миртол

Для цитирования: Потапова НЛ. Бронхиты у детей: обратите внимание на респираторное здоровье. *Медицинский совет.* 2025;19(19):39–45. <https://doi.org/10.21518/ms2025-416>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Bronchitis in children: Pay attention to respiratory health

Natalya L. Potapova, <https://orcid.org/0000-0002-9670-9211>, nataliapotap@yandex.ru

Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia

Abstract

In pediatric practice, bronchitis is a group of the most common diseases of the bronchopulmonary system. The usual simple attitude towards bronchitis as a mild nosological form has now been revised and requires serious adaptation of the global medical community to more careful consideration of symptoms due to the isolation of recurrent bronchitis of various etiologies and prolonged bacterial bronchitis. Of particular importance is the potentially negative impact of prolonged bacterial bronchitis on long-term respiratory health due to the formation of bronchiectasis. First of all, in real clinical practice, the attention of primary care pediatricians should be focused on these features. This review analyzes the data of modern scientific literature on the electronic databases PubMed, EMBASE database, Cochrane Library, Wiley, PUBFACTS, Springer Link platform, Elsevier scientific publishing house, Cyberleninka. The analysis of 42 full-text reviews combined the differential diagnostic criteria of various forms of bronchitis, including those that are secondary. The important role of the duration of bronchitis symptoms and the features of the clinical picture is emphasized. In the context of prolonged bacterial bronchitis, attention is drawn to the high risks of the formation of a chronic bronchopulmonary process in the late diagnosis of this form of bronchial lesion. The issues of the use of antibacterial therapy for bronchitis in world practice are considered, the main causes of irrational therapy are highlighted. The approaches to mucoactive therapy are analyzed, taking into account the positive prognostic effect on long-term respiratory health in the light of functionally active mucociliary clearance. Potentially high clinical efficacy of bronchitis therapy with multicomponent phytopreparations has been shown.

Keywords: cough, children, bronchitis, herbal medicine, myrtol

For citation: Potapova NL. Bronchitis in children: Pay attention to respiratory health. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):39–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-416>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиты в педиатрической практике – это актуальная и представляющая интерес проблема ввиду того, что в настоящее время выделяют не только острый, но и затяжной бактериальный бронхит и хронический бронхит, развивающийся на фоне других основных заболеваний. Точная частота острого бронхита не установлена и может быть различной в зависимости от региона, природно-климатических и экологических условий. Распространенность затяжного бактериального бронхита варьирует значительно и может составлять от 10 до 40%. В отличие от острого затяжного бронхит имеет специфические клинические и лабораторные критерии, что позволяет выделять его в отдельную форму. Важно, что данная форма бронхита имеет более серьезный прогноз, создавая предпосылки для формирования бронхоэктазов [1].

Целью исследования явилось изучение и анализ современного состояния бронхитов и альтернативных терапевтических возможностей.

Аналізу подлежала информация полных текстов публикаций клинических исследований и обзоров, находящихся в открытом доступе. Отбор специальной литературы произведен по ключевым словам «бронхит, кашель, терапия, дети» в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection), «Скопус» (Scopus); проведен анализ оригинальных статей в научных журналах, входящих в РИНЦ.

Критериями включения статей для анализа являлись: отечественные и зарубежные полнотекстовые оригинальные статьи и обзоры, содержащие материалы о терминологии, классификациях, диагностике и возможностях лечения в педиатрической практике в период с 2020 по 2025 г.

Критериями исключения изначально были публикации ранее 2020 г., однако, в процессе работы список литературы был дополнен ссылками более раннего времени публикации в связи с их значением в раскрытии темы.

В начале представления информации хотелось бы отметить, что поводом для данной публикации стала возможность привлечения к проблеме бронхитов и их влияния на долгосрочное респираторное здоровье. Долгосрочные респираторные последствия включают формирование рецидивирующих инфекций нижних дыхательных путей, рецидивирующую обструкцию, поздно диагностированное нарушение функции легких.

ПАТТЕРНЫ БРОНХИТОВ

Бронхит определяется как воспаление слизистой оболочки бронхиального дерева без вовлечения альвеолярной ткани. Банальные формы острого бронхита более чем в 90% случаев связаны с течением острой респираторной вирусной инфекции [1]. Они не вызывают сложностей в диагностике и имеют ряд опорных критериев, включающих умеренный синдром интоксикации, аускультативную картину с разнокалиберными влажными хрипами диффузного характера и отсутствием локальной

симптоматики. Рентгенологические данные неспецифичны, регистрируется усиление легочного рисунка наряду с отсутствием очаговых изменений.

Особого внимания при остром течении заслуживает бронхит, протекающий с особенностями клинической картины, указывающей на атипичную этиологию. К таким формам относится бронхит хламидийной или микоплазменной этиологии. Мониторинг симптомов атипичного бронхита отражает нехарактерное длительное течение с упорным, часто малопродуктивным кашлем, в некоторых случаях проявлением бронхиальной обструкции, в том числе у детей старшего школьного возраста, возможным снижением сатурации, а также рентгенологическими – диффузным усилением легочного рисунка за счет патогенетического вовлечения в воспаление интерстициального компонента, и лабораторными маркерами – повышением уровня специфических антител.

Говоря о повторных эпизодах бронхита (рецидивирующий бронхит), целесообразно было бы выделить инфекционный и неинфекционный паттерны данного заболевания.

Неинфекционный паттерн включает случаи воспаления стенки бронхов вследствие аллергических причин или сформированного на фоне другого заболевания, например, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, врожденном пороке развития пищеварительного тракта или бронхолегочной системы (БЛС), и другие причины. Акцент в диагностике в данном случае обращен на факт регулярности, т. е. на повторяющиеся, схожие между собой случаи бронхитов у детей с высоким API-индексом, либо ассоциированные с поперхиванием, нарушением глотания, дисфагией в сочетании с абдоминальными болями, либо имеющие связь с симптомами поражения других органов и систем [2].

Инфекционный паттерн повторных бронхитов чаще соответствует затяжному бактериальному бронхиту. Сегодня очевидно, что частота затяжного бактериального бронхита достаточно высока и с учетом серьезного прогноза в отношении респираторного здоровья данное состояние должно обсуждаться более активно, особенно в педиатрическом сообществе, в частности на уровне оказания первичной медико-санитарной помощи, т. к. врач-педиатр участковый – это доктор, который в первую очередь сталкивается с таким пациентом. Формированию клинико-диагностических критериев затяжного бактериального бронхита посвящен ряд исследований отечественных и зарубежных авторов. Исследователи обращают внимание на четкую связь с бактериальной инфекцией, приводящей к стойкому нейтрофильному воспалению дыхательных путей, длительный влажный кашель «по требованию», характерную микробиологическую картину и эффект от антибактериальной терапии (таблица) [3–6].

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ БРОНХИТОВ

Современная терапевтическая позиция в отношении бронхитов отличается минимальным числом лекарственных препаратов, используемых для лечения в сочетании с их высокой доказательной базой, безопасностью

- **Таблица (начало).** Дифференциально-диагностические критерии бронхитов у детей
- **Table (starting).** Differential diagnostic criteria of bronchitis in children

Признак	Форма бронхита				
	Острый	Рецидивирующий			Затяжной бактериальный
		Неинфекционный паттерн			
		Аллергический генез	Врожденные пороки сердца «бледного» типа	Врожденные пороки БЛС (трахеопищеводный свищ)	
Особенности анамнеза и жалоб					
Длительность симптомов	До 10 дней	Зависит от тяжести приступа: в среднем от 3 до 10 дней	Зависит от выраженности сброса, стадии компенсации, легочной гипертензии	Зависит от распространенности и степени изменений	Не менее 4 нед.
Ведущий симптом	Кашель	Кашель, одышка, дистанционные хрипы	Одышка	Кашель, одышка	Кашель
Характер кашля	Сухой в начале, переходящий во влажный	Сухой, приступообразный	Малопродуктивный	Влажный	Влажный
Причинная связь	На фоне ОРВИ	Контакт с аллергеном, ОРВИ	ОРВИ, нагрузка	Не всегда связан с ОРВИ	Начало на фоне ОРВИ
Кашель «по требованию»	Не характерен	Не характерен	Не характерен	Возможен	Характерен
Затруднение при приеме пищи	Не характерно	Не характерно	Быстро устает при нагрузке	Характерно	Не характерно
Данные осмотра					
Синдром хронической гипоксии («барабанные палочки, «часовые стекла»)	Не характерен	Не характерен	Возможен	Возможен	Не характерен
Задержка физического развития	Не характерна	Не характерна	Характерна	Возможна	Не характерна
Деформация грудной клетки	Не характерна	Не характерна	Характерна в области сердца	Не характерна	Не характерна
Характер хрипов	Диффузные разнокалиберные	Диффузные сухие свистящие	Часто отсутствуют	В начале грубые сухие, далее двусторонние влажные	Влажные, иногда асимметричные
Очаговость	Не характерно	Не характерно	Не характерно	Не характерно	Не характерно
Стойкость хрипов	Нестойкие	Быстро купируются при приеме В2-агонистов	Нестойкие	Стойкие	Стойкие
Цитология мокроты	Макрофагально-лимфоцитарный	Нейтрофильный / эозинофильный	Не применимо	Нейтрофильный	Нейтрофильный
Данные дополнительного обследования					
Общий анализ крови	Норма	Абсолютная эозинофилия больше 500 клеток в 1 мкл	Норма	Возможен нейтрофильный сдвиг	Нейтрофильный сдвиг
Бактериологический мониторинг	Без особенностей	Без особенностей	Без особенностей	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Str. Pneumoniae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Str. Pneumoniae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>
Рентгенологические признаки	Усиление легочного рисунка за счет перибронхиального компонента	Возможно усиление легочного рисунка на фоне подвздутия легочной ткани	Обогащение легочного рисунка за счет сосудистого компонента, чаще в медиальных отделах, изменение тени сердца	Визуализация свища при рентгеноконтрастном исследовании, усиление легочного рисунка	Усиление легочного рисунка за счет перибронхиального компонента
КТ-признаки	Норма	Норма, при тяжелой обструкции «мозаичность» легочной ткани за счет чередования участков гипопневматизации	Изменение тени сердца	Наличие участков гиповентиляции, дистелектазов, ателектазов	Участки гиповентиляции и ателектазы, утолщение стенок бронхов и дилатация бронхов

- **Таблица (окончание).** Дифференциально-диагностические критерии бронхитов у детей
 ● **Table (ending).** Differential diagnostic criteria of bronchitis in children

Признак	Форма бронхита				
	Острый	Рецидивирующий			Затяжной бактериальный
		Неинфекционный паттерн			
		Аллергический генез	Врожденные пороки сердца «бледного» типа	Врожденные пороки БЛС (трахеопищеводный свищ)	
Эффект от проводимой терапии					
Бронхоскопия	Не применимо	Без особенностей	Не применимо	По задней стенке трахеи округлощелевидное соустье с пищеводом	Двусторонний слизистогнойный бронхит, коллабирование бронхов при санации дыхательных путей
Спирометрия	Норма	Обструктивные нарушения	Норма	Обструктивные или смешанные нарушения	Норма
Данные дополнительного обследования					
ЭХОКГ	Норма	Норма	Признаки ВПС	Без особенностей	Норма
Эффект от муколитической терапии	Положительный	Неполный	Неполный	Неполный	Неполный
Эффект от бронхолитической терапии	Нет	Быстрый, полный	Нет	Нет	Нет
Эффект от антибактериальной терапии	Не применимо, кроме атипичных форм	Нет	Частичный	Положительный при стандартном курсе АБ	Положительный при АБ амоксициклом 2 нед. и более
Итог: Достоверные диагностические критерии	Быстрая положительная динамика с выздоровлением	Высокая терапевтическая эффективность бронходилататоров, диффузная аускультативная картина	Хорошая динамика на фоне лечения основного заболевания	Нестойкая положительная динамика. Положительный эффект от АБТ. Возможно прогрессирование симптомов	Эффект от АБТ не менее 2 нед., стойкий влажный кашель по требованию, стойкие влажные хрипы, высев <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Str. pneumoniae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>

и надежностью. В большинстве случаев в терапии применяют дуэт лекарств, например, при остром обструктивном и рецидивирующем бронхите аллергического генеза это β_2 -агонисты короткого действия и глюкокортикостероиды или β_2 -агонисты в сочетании с муколитиками, при затяжном бактериальном бронхите приоритетным является назначение антибактериальной терапии и дренажных мероприятий.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Исследование, проведенное Ryohei Kudoh et al. в 2024 г. позволило установить, что достаточно серьезной проблемой остается высокая частота назначения антибиотиков при остром бронхите – от 30 до 100%. По данным исследователей, не только молодые, но и работающие врачи нуждаются в обучающих материалах с акцентом на показания к назначению антибактериальных средств [7].

Частота назначения антибиотиков была меньше более образованным категориям пациентов (родителям детей), также в меньшей степени антибиотики назначали врачи женщины и на базах лечебных учреждений, являющихся клиническими.

Причины необоснованного назначения антибактериальных препаратов врачами можно разделить на

медицинские и общие. К общим относят такие факторы, как «желание родителей», «низкий профессионализм врача в глазах родителей без назначения антибиотиков», «неудовлетворенность лечебным учреждением, где не назначаются антибиотики», «ожидания пациентов (родителей)», «недостаточная осведомленность населения о показателях для назначения антибиотиков», «безрецептурный доступ» [8]. Следует отметить, что в большинстве случаев желание родителей получить назначение антибиотиков не учитывает заболевание, особенности его течения, длительность и возраст детей.

Среди медицинских факторов выделяют [8]:

- субъективное завышение тяжести болезни врачом;
- более частое назначение врачами СМП и врачами семейной практики;
- более частое назначение врачами, получившими образование в другой стране;
- более частое назначение врачами сельской местности;
- более частое назначение врачами с высоким рейтингом;
- более частое назначение врачами другой специализации (не педиатр, часто отоларинголог);
- недостаточный уровень знаний врача;
- продвижение фармацевтической продукции;
- с целью инфекционной профилактики;
- наличие слизисто-гнойной мокроты;

- наличие любых хрипов в легких;
- диагноз бронхита;
- лихорадка (не указывается степень и длительность лихорадки);
- подозрение на поражение других органов, чаще риски формирования риносинусита.

Анализ 36 исследований, посвященный назначению противомикробных препаратов при инфекционном поражении дыхательных путей, свидетельствует, что в странах Африки антибиотики назначаются 4 детям из 5, на Европейском континенте лишь каждому второму пациенту. Значительно разнятся цифры назначения антибиотиков детям в других странах: в Австралии частота составляет 62%, Японии – 68%, Иордании – 69%, в Эфиопии – 31%. Около трети детей необоснованно получают антибиотик при остром бронхите в Италии. Среди наиболее часто используемых выделяют амоксициллин / амоксиклав, второе место занимает азитромицин. Противомикробные препараты цефалоспоринового ряда детям чаще назначались в Австралии и Италии [9, 10]. Нерациональное использование антибиотиков влечет за собой формирование резистентных штаммов патогенов и в последующем увеличение расходов на лечение в связи с более длительным стационарным лечением, при этом не оказывая ожидаемого влияния на сокращение сроков течения заболевания [11–13].

Ненадлежащее назначение антибактериальных препаратов распространено, цифры составляют от 13 до 90,3% [9, 14, 15]. Наибольшая частота ошибок в назначении антибиотиков была выявлена на уровне первичной медико-санитарной помощи [16, 17].

Формы ненадлежащего назначения противомикробных препаратов [18, 19]:

- несоответствие нозологической формы и лечения,
- несоответствие дозы препарата,
- несоответствие фармакологической группы препарата,
- несоответствие пути введения препарата.

Возможными мерами борьбы является назначение строго в соответствии с клиническими рекомендациями, а также назначение АБ в отсроченном режиме – не немедленно после приема врача, а в течение не раньше 48 ч после осмотра врача [20].

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Среди муколитических средств фитопрепараты остаются наиболее востребованными во всех возрастных группах. Так, согласно данным Н.В. Сафоновой и др., в 2022 г. фитопрепараты от кашля в структуре продаж в РФ составляют 55,0%, в том числе и поликомпонентные [21].

Тактика ведения острых бронхитов за рубежом характеризуется использованием ряда лекарственных средств, часть из которых оказывает на кашель лишь опосредованный эффект и не обладает достаточным доказательным уровнем. Кроме муколитиков / отхаркивающих препаратов к ним относятся антигистаминные препараты, противокашлевые, противоотечные и бронходилататоры. Использование большого числа препаратов привело к необходимости сокращения средств, используемых при кашле [22, 23].

Еще одной особенностью лечения воспаления бронхиального дерева является большая доля применения рецептурных препаратов, обладающих противокашлевым действием. Данная группа содержит кодеин и не рекомендована к применению у детей младше 12 лет в связи с опасностью преобразования в морфин [24]. В России же кодеинсодержащие препараты используются только по строгим показаниям, с учетом клинической картины и возраста ребенка.

Диапазон лекарственных средств, оказывающих влияние на кашель, широк и включает в себя препараты, содержащие природные и синтетические компоненты. Различные фенотипы кашля позволяют подобрать максимально эффективный препарат с учетом его фармакологического действия. Для воздействия на разные ключевые патогенетические механизмы целесообразно использовать многокомпонентные препараты, позволяющие достичь разных целей – изменить вязкость мокроты, усилить ее выведение, купировать отек и воспаление бронхиальной стенки [25–27].

К фитопрепаратам комплексного действия относится миртол стандартизированный, состоящий из квадрокомплекса миртола. Форма выпуска – кишечнорастворимые таблетки. В состав входит стандартизованный миртол, лимонен, цинеол, альфа-пинен (код АТХ: R05CA10 «Отхаркивающие препараты в комбинации»). Клинико-фармакологическая группа «Фитопрепарат с отхаркивающим действием». Применение данного препарата в педиатрической практике ограничено возрастом младше 6 лет. Показанием является не только острый, но и хронический бронхит.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФИРНЫХ МАСЕЛ СТАНДАРТИЗИРОВАННОГО МИРТОЛА

Миртол (ELOM-080) представляет собой капсулу для перорального приема, состоящую из квадрокомплекса эфирных масел – масло эвкалипта, масло апельсина, масло мирта и масло лимона. За счет активного действия масел он обладает противовоспалительными, антиоксидантными, секретолитическими, секретомоторными и муколитическими свойствами [28–30].

Лечебный эффект достигается за счет действия монотерпеноидов. Терпены – это мажорные компоненты эфирных масел растений. Эфирномасляные вместилища мирта глубокие и позволяют сохранять эфирные свойства в течение длительного времени, например, во время транспортировки лекарственного растения, не снижая его терапевтических свойств [31]. Эфирные масла мирта обладают огромным терапевтическим диапазоном, проявляющим те или иные качества в зависимости от формы и пути поступления в организм. Так, например, пероральное применение снижает риски сердечно-сосудистых катастроф, ингаляционный прием оказывает противогрибковую и противовоспалительную активность.

1,8-цинеол (эвкалиптол) является компонентом эфирного масла эвкалипта, обладает интенсивным окислительным действием, его антибактериальная активность

выражена слабо, однако присутствует противовирусное и противогрибковое действие наряду с активацией мукоцилиарного эскалатора [32, 33]. Среди значимых для бронхита патогенов цинеола оказывает действие на стафилококки и стрептококки.

Более того, N. Chandorkar et al. в 2021 г. было показано, что эвкалиптол оказывает хороший эффект при заложенности носа за счет снижения проницаемости капилляров, а значит, может использоваться в группе детей с риском развития синусита [34, 35]. Интересным эффектом цинеола также является подавление дегрануляции тучных клеток, что позволяет рекомендовать данный препарат детям с аллергическим анамнезом [36]. В работе С.В. Рязанцева и др. 2015 г. показано уменьшение сроков антибактериальной терапии, купирование клинических симптомов на фоне применения стандартизованного миртола [37].

Широко представлены положительные свойства миртола стандартизованного при риносинуситах, хронических бронхитах, ХОБЛ и в педиатрической практике [38–40]. Доказано, что препарат сокращает частоту дневного и ночного кашля, улучшает отхождение мокроты и увеличивает показатели вентиляционной функции легких. Поликомпонентность препарата позволяет быстро реализовать терапевтические свойства и достичь положительного результата уже в течение 2 нед. [41]. Миртол

обладает положительным потенциалом в отношении долгосрочного респираторного здоровья, поскольку стимулирует цилиогенез и дифференцировку цилиарных клеток в долгосрочной перспективе [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные обзора демонстрируют комплексность проблемы бронхитов у детей, начиная с нерационального использования антибактериальной терапии и заканчивая высокой частотой рецидивирующего и затяжного бронхитов, имеющих серьезное прогностическое значение в отношении формирования хронических заболеваний бронхолегочной системы. Предотвращение неблагоприятных исходов бронхитов у детей зависит от грамотного подбора мукоактивной терапии, обеспечивающей сохранность мукоцилиарного клиренса и поддержание его функции в будущем. Своевременно назначенная поликомпонентная фитотерапия препаратом миртол позволит выстроить эффективную тактику ведения пациентов с бронхитом, в первую очередь, на уровне первичного звена, обеспечив многофункциональное протективное действие.



Поступила / Received 01.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2025

Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

1. Кормазов МЮ, Корнова НВ, Костенко ЕВ, Кормазов АМ. Острый бронхит: место, роль и эффективность фитотерапии. *Медицинский совет*. 2023;17(20):138–147. <https://doi.org/10.21518/ms2023-278>. Kormazov MYu, Kornova NV, Kostenko EV, Kormazov AM. Acute bronchitis: place, role and effectiveness of phytotherapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(20):138–147. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-278>.
2. Goncalves B, Azeiteiro U. Sputum induction and its diagnostic applications in inflammatory airway disorders: a review. *Front Allergy*. 2023;4:1282782. <https://doi.org/10.3389/falgy.2023.1282782>.
3. Widsanto A, Goldin J, Mathew G. Chronic Bronchitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29494044/>.
4. Макаренко ЕВ, Овсянников ДЮ, Карпенко МА, Илларионова ТЮ, Алексеева ОВ, Кантемирова МГ и др. Затяжной бактериальный бронхит у детей: этиология, клинические варианты, рентгеносемиотика, коморбидность. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2023;102(2):57–64. Режим доступа: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=393&section=6606>. Makarenko EV, Ovsyannikov DYU, Karpenko MA, Illarionova TYU, Alekseeva OV, Kantemirova MG et al. Protracted bacterial bronchitis in children: etiology, clinical options, X-ray semiotics, comorbidity. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2023;102(2):57–64. Available at: <https://pediatrjournal.ru/archive?show=393&section=6606>.
5. Gallucci M, Pedretti M, Giannetti A, Di Palo E, Bertelli L, Pession A, Ricci G. When the cough does not improve: a review on protracted bacterial bronchitis in children. *Front Pediatr*. 2020;8:433. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00433>.
6. Zhang XB, Wu X, Nong GM. Update on protracted bacterial bronchitis in children. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):38. <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0802-z>.
7. Kudoh R, Komiya K, Kaku N, Shindo Y, Hayashi T, Kasahara K et al. Impact of Education on Inappropriate Antibiotic Prescription for Respiratory Tract Infection Based on Physicians' Justifications: A Web-Based Survey in Japan. *Antibiotics*. 2024;13(11):1022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13111022>.
8. Machowska A, Lundborg C. Drivers of Irrational Use of Antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;16(1):27. <https://doi.org/10.3390/ijerph16010027>.
9. Bianco A, Licata F, Nobile CG, Napolitano F, Pavia M. Pattern and appropriateness of antibiotic prescriptions for upper respiratory tract infections in primary care paediatric patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;59(1):106469. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106469>.
10. Arnold G, Hibbert P, Ting HP, Molloy C, Wiles L, Warwick M et al. Assessing the appropriateness of paediatric antibiotic overuse in Australian children: a population-based sample survey. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):185. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02052-6>.
11. Enbiyale Kasse G, Cosh S, Humphries J, Shahidul M. Antimicrobial prescription pattern and appropriateness for respiratory tract infection in outpatients: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024;13(1):229. <https://doi.org/10.1186/s13643-024-02649-3>.
12. Merenstein D, Barrett B, Ebell M. Antibiotics Not Associated with Shorter Duration or Reduced Severity of Acute Lower Respiratory Tract Infection. *J Gen Intern Med*. 2024;39(10):1887–1894. <https://doi.org/10.1007/s11606-024-08758-y>.
13. Spurling GK, Dooley L, Clark J, Askew DA. Immediate versus delayed versus no antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;10(10):CD004417. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004417.pub6>.
14. Choe X, Acurio ML, Sotomayor RE. Appropriateness and adequacy of antibiotic prescription for upper respiratory tract infections in ambulatory health care centers in Ecuador. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):46. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0237-Y>.
15. Smith DR, Dolk FCK, Pouwels KB, Christie M, Robotham JV, Smieszek T. Defining the appropriateness and inappropriateness of antibiotic prescribing in primary care. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(suppl_2):ii11–ii18. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx503>.
16. Alkhalidi SM, Yaseen NA, Bataineh EA, Al-Rawashdeh B, Albadaineh MA, Mubarak SM et al. Patterns of antibiotic prescribing and appropriateness for respiratory tract infections in a teaching hospital in Jordan. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14113. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14113>.
17. Bel Haj Ali K, Sekma A, Messous S, Trabelsi I, Ben Youssef J, Maghraoui H et al. Appropriateness of antibiotic treatment of acute respiratory tract infections in Tunisian primary care and emergency departments: a multi-center cross-sectional study. *BMC Primary Care*. 2022;23(1):295. <https://doi.org/10.1186/s12875-022-01904-7>.
18. Alekaw H, Derebe D, Melese WM, Yismaw MB. Antibiotic prescription pattern, appropriateness, and associated factors in patients admitted to pediatric wards of Tibebe Ghion Specialized Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *Infect Drug Resist*. 2022;15:6659–6669. <https://doi.org/10.2147/IDR.S380897>.
19. McKay R, Mah A, Law MR, McGrail K, Patrick DM. Systematic Review of Factors Associated with Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4106–4118. <https://doi.org/10.1128/AAC.00209-16>.
20. Llor C, Møller NF, Miravittles M, Kahlmeter G, Bjerrum L. Optimising antibiotic exposure by customising the duration of treatment for respiratory tract infections based on patient needs in primary care. *EclinicalMedicine*. 2024;74:102723. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102723>.
21. Сафонова НВ, Трофимова ЕО. Анализ рынка средств растительного происхождения, используемых при респираторных заболеваниях. *Ремедиум*. 2022;26(1):4–11. <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2022-26-1-4-11>.

- Safonova NV, Trofimova EO. Market analysis of herbal remedies used for respiratory diseases. *Remedium*. 2022;26(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.32687/1561-5936-2022-26-1-4-11>.
22. Lam SH, Homme J, Avarello J, Heins A, Pauze D, Mace S et al. Use of antitussive medications in acute cough in young children. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2021;2(3):e12467. <https://doi.org/10.1002/emp2.12467>.
 23. Maina M, Akech S, Mwaniki P, Gachau S, Ogero M, Julius Th et al. Inappropriate prescription of cough remedies among children hospitalised with respiratory illness over the period 2002–2015 in Kenya. *Trop Med Int Health*. 2017;22(3):363–369. <https://doi.org/10.1111/tmi.12831>.
 24. Green JL, Wang GS, Reynolds KM, Banner W, Bond GR, Kauffman RE et al. Safety profile of cough and cold medication use in pediatrics. *Pediatrics*. 2017;139(6):e20163070. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3070>.
 25. Guan W-j, Peng Y, Zi X-X, Tan KS, He T-T, Zhong N-S, Wang DY. Motile Ciliary Disorders in Chronic Airway Inflammatory Diseases: Critical Target for Interventions. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2018;18(9):48. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0802-x>.
 26. Firdaus A, Yunus MH, Izhar SK, Afaq U. Medicinal Plants in the Treatment of Respiratory Diseases and their Future Aspects. *Recent Pat. Biotechnol*. 2024;19(1):2–18. <https://doi.org/10.2174/0118722083278561231212072408>.
 27. O'Farrell HE, McElrea ER, Chang AB, Yerkovich ST, Mullins T, Marchant JM. Mucolytics for children with chronic suppurative lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;3(3):CD015313. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015313.pub2>.
 28. Fürst R, Luong B, Thomsen J, Wittig T. ELOM-080 as add-on treatment for respiratory tract diseases – a review of clinical studies conducted in China. *Planta Med*. 2019;85(9-10):745–754. <https://doi.org/10.1055/a-0942-1993>.
 29. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol standardized a new alternative toward antibiotics? *Pharmacogn Rev*. 2016;10(20):143–146. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.194045>.
 30. Matl CM, Jang W, Salley JR, Fort CL, Demke JC, Tran P, Wang JC. Effects of Essential Oils in the Treatment of Acute Rhinosinusitis: A Systematic Review. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2025;10(3):e70189. <https://doi.org/10.1002/lio2.70189>.
 31. Черятова ЮС. Особенности строения формирования эфирномасличных вместилищ *Myrtus communis* L. Разнообразие растительного мира. 2023;(2):5–11. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tkvswk>. Cheryatova YuS. Features of structure and formation of essential oil containers in *Myrtus communis* L. *Diversity of Plant World*. 2023;(2):5–11. Available at: <https://www.elibrary.ru/tkvswk>.
 32. Li YY, Liu J, Li CW, Subramaniam S, Chao SS, Yu FG et al. Myrtol Standardized Affects Mucociliary Clearance. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(3):304–311. <https://doi.org/10.1002/alr.21878>.
 33. Arooj B, Asghar S, Saleem M, Khalid SH, Asif M, Chohan T et al. Anti-inflammatory mechanisms of eucalyptol rich *Eucalyptus globulus* essential oil alone and in combination with flurbiprofen. *Inflammopharmacology*. 2023;31(4):1849–1862. <https://doi.org/10.1007/s10787-023-01237-6>.
 34. Chandorkar N, Tambe S, Amin P, Madankar C. A systematic and comprehensive review on current understanding of the pharmacological actions, molecular mechanisms, and clinical implications of the genus *Eucalyptus*. *Phytomedicine Plus*. 2021;1(4):100089. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100089>.
 35. Takaki I, Bersani-Amado L, Vendruscolo A, Sartoretto S, Diniz S, Bersani-Amado C, Cuman R. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil in experimental animal models. *J Med Food*. 2008;11(4):741–746. <https://doi.org/10.1089/jmf.2007.0524>.
 36. Nakamura T, Yoshida N, Yamanoi Y, Honryo A, Tomita H, Kuwabara H, Kojima Y. Eucalyptus oil reduces allergic reactions and suppresses mast cell degranulation by downregulating IgE-FcεRI signalling. *Sci Rep*. 2020;10(1):20940. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77039-5>.
 37. Рязанцев СВ, Артюшкин СА, Будковская МА. Место мукоактивной терапии риносинусита в международных и российских рекомендациях. *Вестник оториноларингологии*. 2015;80(4):81–84. <https://doi.org/10.17116/otorino201580481-8438>. Riazantsev SV, Artyushkin SA, Budkovaya MA. The place of mucoactive therapy of rhinosinitsitis in the international and Russian guidelines. *Russian Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2015;80(4):81–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201580481-8438>.
 38. Гуров АВ, Юшкина МА, Мужичкова АВ. Возможность активации мукоцилиарного транспорта у пациентов с воспалительными заболеваниями носа и околоносовых пазух. *Медицинский совет*. 2024;18(7):92–97. <https://doi.org/10.21518/ms2024-076>. Gurov AV, Yushkina MA, Muzhichkova AV. Possibilities of activation of mucociliary transport in patients with inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(7):92–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-076>.
 39. Мальцев АВ, Машкова ТА, Свиштушкин ВМ, Никифорова ГН, Шевчик ЕА, Золотова АВ. Особенности патогенетической терапии инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов. *Медицинский совет*. 2025;19(7):11–16. <https://doi.org/10.21518/ms2025-046>. Maltsev AB, Mashkova TA, Svistushkin VM, Nikiforova GN, Shevchik EA, Zolotova AV. Features of pathogenetic therapy of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(7):11–16. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-046>.
 40. Рязанцев СВ, Балацкая КА. Мукоактивная терапия в лечении синуситов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский совет*. 2023;17(19):34–39. <https://doi.org/10.21518/ms2023-347>. Ryzantsev SV, Balatskaya KA. Mucoactive therapy in the treatment of sinusitis in patients with post-Covid syndrome. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(19):34–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-347>.
 41. Визель АА, Визель ИЮ, Гизатуллина ЭД. Комплексный подход к терапии острых и хронических заболеваний органов дыхания. *Медицинский совет*. 2017;(18):102–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-102-106>. Visel AA, Visel IY, Gizatullina ED. Complex approach to therapy of acute and chronic diseases of respiratory organs. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(18):102–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-102-106>.

Информация об авторе:

Потапова Наталья Леонидовна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии с курсом медицинской реабилитации, Читинская государственная медицинская академия; 672000, Чита, ул. Горького, д. 39а; nataliapotap@yandex.ru

Information about the author:

Natalya L. Potapova, Dr. Sci. (Med.), Assistant Professor, Head of Outpatient Pediatrics with a Course of Medical Rehabilitation, Chita State Medical Academy; 39a, Gorkiy St., Chita, 672000, Russia; nataliapotap@yandex.ru

Кашель у детей: возможности растительной терапии

А.М. Закирова^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Т.Б. Мороз², Р.А. Файзуллина¹, Х.М. Вахитов¹, Л.Ю. Пальмова¹, Д.Р. Салманидина^{1,3}, А.Г. Кадриев¹, Э.Л. Рашитова⁴, А.П. Привилияну¹, А.А. Кадриев¹, Р.П. Киселев¹

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

² Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Зорге, д. 2а

³ Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1

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

Резюме

Введение. В большинстве своем острые респираторные инфекционные заболевания протекают с наличием кашля. В этой связи важно своевременно определить, является ли кашель симптомом воспалительных заболеваний верхних/нижних дыхательных путей или имеет другой генез, что позволит подобрать грамотный диагностический поиск и лечебную тактику. В статье прицельное внимание уделено вопросам симптоматической терапии кашля у детей с применением современного растительного препарата комплексного действия в схеме стандартного лечения.

Цель. Изучить возможности рациональной терапии кашля с применением растительного препарата Геделикс на основе плюща у детей.

Материалы и методы. В детском стационаре ГАУЗ ЦГКБ №18 г. Казани было обследовано 62 пациента от 2 до 6 лет в равных соотношениях мальчиков и девочек с диагнозом «острый бронхит» без сопутствующих соматических заболеваний. У всех пациентов диагностирован кашель непродуктивного или малопродуктивного характера.

Результаты и обсуждение. Анализ проведенного исследования показал высокую клиническую эффективность изучаемого растительного лекарственного средства на основе плюща. Препарат входит в стандарт лечения. Проведен анализ результатов варианта рекомендованного лечения. В ходе исследования препарат продемонстрировал высокую эффективность по уменьшению воспаления, разжижению и облегчению отхождения мокроты, восстановлению мукоцилиарного клиренса и стимуляции регенерации слизистой оболочки дыхательных путей. Отсутствие нежелательных лекарственных реакций показало безопасность и хорошую переносимость.

Выводы. Растительный препарат на основе плюща показал свою эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать его в качестве препарата выбора для симптоматической терапии кашля детям с грудного возраста в составе общепринятого лечения.

Ключевые слова: дети, кашель, терапия, растительный препарат, экстракт листьев плюща

Для цитирования: Закирова АМ, Мороз ТБ, Файзуллина РА, Вахитов ХМ, Пальмова ЛЮ, Салманидина ДР, Кадриев АГ, Рашитова ЭЛ, Привилияну АП, Кадриев АА, Киселев РП. Кашель у детей: возможности растительной терапии. *Медицинский совет.* 2026;19(19):46–53. <https://doi.org/10.21518/ms2025-465>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cough in children: Possibilities of herbal therapy

Alfiya M. Zakirova^{1,2✉}, azakirova@gmail.com, Tatiana B. Moroz², Rezeda A. Fayzullina¹, Khakim M. Vakhitov¹, Lubov Yu. Palmova¹, Diana R. Salmanidina^{1,3}, Albert G. Kadriev¹, Elina L. Rashitova⁴, Alexandra P. Privilyanu¹, Amir A. Kadriev¹, Roman P. Kiselev¹

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

² Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420073, Russia

³ Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia

⁴ National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after D. Rogacheva; 1, Samora Machela St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Most acute respiratory infections are accompanied by a cough. Therefore, it is important to promptly determine whether the cough is a symptom of inflammatory diseases of the upper or lower respiratory tract or has a different origin, which will allow for the selection of an appropriate diagnostic and treatment plan. The article focuses on the issues of symptomatic treatment of cough in children using a modern herbal preparation with complex action in the standard treatment regimen.

Aim. To study the possibilities of rational cough therapy using a herbal preparation Gedelix based on ivy in children.

Materials and methods. The study included 62 patients of both sexes from 2 to 6 years, who were in the children's hospital of the Central City Clinical Hospital No. 18 in Kazan, with a symptom of cough that was nonproductive at the time of screening/unproductive nature, against the background of acute bronchitis without concomitant somatic diseases.

Results and discussion. The analysis of the conducted study showed high clinical efficacy of the studied herbal medicine based on ivy. The drug is included in the standard of treatment. The results of the recommended treatment option were analyzed. During the study, the drug demonstrated high efficacy in reducing inflammation, liquefying and facilitating sputum discharge, restoring mucociliary clearance and stimulating the regeneration of the respiratory mucosa. The absence of adverse drug reactions showed safety and good tolerability.

Conclusions. The herbal preparation has shown its effectiveness and safety, which allows us to recommend it as the drug of choice for the symptomatic treatment of cough in children from infancy as part of standard treatment.

Keywords: children, cough, therapy, herbal preparation, ivy leaf extract

For citation: Zakirova AM, Moroz TB, Fayzullina RA, Vakhitov KhM, Palmova LYu, Salmanidina DR, Kadriev AG, Rashitova EL, Privilyanu AP, Kadriev AA, Kiselev RP. Cough in children: Possibilities of herbal therapy. *Meditinskiy Sovet*. 2026;19(19):46–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-465>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сухой и мучительный кашель, особенно в дебюте заболевания, доставляет дискомфорт как ребенку, так и родителям [1–4]. Важно изучить не только характеристики кашля, клинические симптомы, но и провести полный физикальный осмотр ребенка и лабораторно-инструментальное обследование каждого отдела верхних и нижних дыхательных путей с целью определения топики поражения, наличия/отсутствия его инфекционного происхождения, исключения онкологических и внелегочных заболеваний [4–6]. Известно, что повреждающее воздействие инфекционным агентом развивает в слизистой оболочке респираторного тракта воспаление, которое приводит к повышению реактивности бронхов и развитию непродуктивного кашля в первые дни заболевания [7–10]. Активация протеолитических ферментов повышает вязко-эластические свойства бронхиального секрета, а воспаление нарушает целостность слизистой оболочки бронхов [4, 11–16]. В то же время избыточная продукция слизи железами подслизистого слоя и бокаловидными клетками ингибирует работу мерцательного эпителия [17–20], а также нарушает дренажную функцию бронхов. Следовательно, для выяснения причины респираторного заболевания требуется дифференциальная диагностика [4, 21–23]. Своевременно проведенный грамотный диагностический поиск причины кашля позволит назначить адекватное лечение [24–27]. Лечить кашель особенно необходимо, когда он становится непродуктивным, сухим и мучительным [28–30]. Соответственно, грамотный выбор варианта симптоматической – муко-, секретолитической, отхаркивающей – терапии определит успех купирования кашля [4, 31–38]. Представленный на фармацевтическом рынке арсенал симптоматических препаратов, используемых для купирования кашля, с одной стороны, облегчает, а с другой – усложняет выбор лекарственного средства.

Лекарственные растения оказывают комплексное действие за счет различного лечебного действия отдельных компонентов. Среди препаратов от кашля растительного происхождения наиболее часто используются препараты рефлекторного действия, в состав которых входит несколько компонентов [39]. Благодаря алкалоидам, содержащимся в этих растениях, улучшается двигательная

функция бронхов, происходит отхаркивание, усиливается перистальтика бронхов и повышается активность мерцательного эпителия [35]. Представляют интерес растительные препараты, содержащие нецветущие компоненты и которые в наименьшей степени могут вызвать аллергическое проявление даже у детей с атопией [40–42]. Этим целям отвечают препараты с основным действующим веществом – экстракт листьев плюща. Плющ (*Hedera helix*) – уникальное целебное растение. Упоминания об использовании плюща в лечебных целях с древних времен имеются в трудах Авиценны. Листья плюща употребляют в виде отвара при родовой слабости и аменорее; при ранах и ожогах применяют настои листьев плюща. Основными биологически активными веществами, определяющими фармакологическую активность плюща, являются тритерпеновые сапонины, а также флавоноиды и гликозиды, дубильные вещества, стероиды, йод, каротин, витамины В, С и Е и другие активные вещества. Сапониновые гликозиды оказывают антибактериальное и противогрибковое действие, способствуют устранению воспаления органов дыхания, расслабляют бронхиальную мускулатуру, улучшают работу бронхиальных желез, разжижают и выводят слизь, стимулируют кашель, восстанавливают нормальное дыхание [43–49]. У плюща выделены анти-септическое действие и тонизирующий эффект, при этом активные вещества не влияют на дыхательный центр [50]. При лечении инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей плющ оказывает быстрый положительный эффект по отхождению мокроты и облегчает кашлевые толчки [4, 51–65]. Благодаря сложному составу реализуются сразу несколько эффектов: отхаркивающее, за счет секретолитического и муколитического действия, и спазмолитическое [6, 35].

Цель – изучить возможности рациональной терапии кашля с применением растительного препарата Геделикс на основе плюща у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В детском стационаре ГАУЗ ЦГКБ №18 г. Казани обследованы 62 пациента в возрасте от 2 до 6 лет (средний возраст $4,2 \pm 0,85$ года) в равном соотношении мальчиков и девочек с острым бронхитом. У всех выявлен

непродуктивный/малопродуктивный характер кашля. Из исследования были исключены пациенты с обострением/декомпенсацией хронических заболеваний и пневмонией; с непереносимостью компонентов терапии; принимающие участие в других клинических исследованиях в течение одного месяца перед включением в данный проект; пациенты, родители/законные представители которых не согласились к участию в исследовании. Этический комитет при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ МЗ РФ одобрил данное исследование (протокол №10 от 17.12.2024 г.).

Согласно клиническим рекомендациям при остром бронхите у детей в качестве терапии возможно рассмотреть назначение препаратов на основе экстракта листьев плюща обыкновенного, который обладает отхаркивающим, муколитическим и спазмолитическим действием [66].

Все пациенты были разделены на две сопоставимые по возрасту и симптомам кашля группы. Основную группу составили 23 пациента, которые в составе стандартной терапии бронхитов получали растительный препарат на основе плюща Геделикс (Krewel Meuselbach GmbH) в форме сиропа, оказывающий отхаркивающее, муколитическое и спазмолитическое действие, обусловленное наличием сапонинов¹. Изучаемый препарат назначали в течение 7 дней, согласно инструкции, детям с 2 до 4 лет ($n = 15$) по 2,5 мл 3 раза в день, детям с 4 до 6 лет ($n = 8$) – по 2,5 мл 4 раза в день. Группу сравнения составили 18 пациентов, получавшие Геделикс в форме капель, согласно инструкции, курсом 7 дней, запивая $\frac{1}{2}$ –1 стаканом воды: дети в возрасте от 2 до 4 лет ($n = 9$) по 16 капель 3 раза в день и дети в возрасте от 4 до 6 лет ($n = 9$) по 21 капле 3 раза в день. Мягкий вкус сиропа и капель, наличие мерной ложечки и пробки капельницы облегчают применение препарата у детей. Рандомизация при назначении растительного препарата на основе плюща не проводилась, исследовались разновозрастные группы. В контрольной группе были дети ($n = 21$), получавшие амброксол² в растворе (15 мг/5 мл) в течение 4 дней: 14 детей в возрасте от 2 до 5 лет по 2,5 мл 3 раза в день, 7 детей с 5 до 6 лет по 5 мл 2 раза в день согласно протоколу лечения бронхита. Препарат амброксол входит в стандарт лечения пациентов с кашлем [67].

Влияние проводимого лечения на динамику кашлевого синдрома оценивали по характеру кашля (непродуктивный/малопродуктивный/продуктивный), выраженности его в дневное/ночное время, частоте кашлевых толчков при поступлении, на 3-й и 7-й дни терапии. Проводилась оценка эффективности и безопасности терапии по шкале CGI-EI (Clinical Global Impression Scale) от «4» (максимальная эффективность при полном отсутствии нежелательных лекарственных реакций) до «0,25» (полное отсутствие улучшения при наличии нежелательных лекарственных реакций). Проанализированы данные индивидуальных карт пациентов, показатели удовлетворенности, переносимости и приверженности родителей/законных представителей пациентов к лечению. Родители/законные

представители пациента оценивали эффективность, переносимость и комплаентность терапии (от 2 до 5 баллов). Анализ эффективности исследуемых препаратов проводили по количеству пациентов, у которых показатели характеристик кашля уменьшались и/или нивелировались – отличный и хороший результаты в объективной оценке педиатрами и субъективной оценке родителями/законными представителями пациентов. Степень безопасности терапии определялась по частоте развития побочных явлений или ухудшения течения заболевания.

Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета статистических программ PADW STATISTICS. Для сравнения количественных данных двух независимых выборок использовали U-теста Манна – Уитни. Статистически значимыми принимали различия показателей при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен анализ результатов рекомендованного лечения. При использовании изучаемого растительного препарата на основе плюща у 18 (78,26%) детей основной и у 14 (77,78%) детей группы сравнения кашель уменьшился к 3-му дню ($p = 0,0082$ и $p = 0,0104$) по сравнению с группой контроля (57,14%). По показателям ночного кашля межгрупповые различия не имели статистических различий, а в сравнении с группой контроля оказались значимы (U-тест, $p = 0,0456$ и $p = 0,0472$ соответственно). У большинства пациентов – 34 (82,92%), получавших препарат Геделикс в форме сиропа и капель, кашель прекратился к 7-му дню лечения ($p = 0,0335$ и $p = 0,0319$ соответственно по отношению к группе контроля 15 (71,42%)). Снизились выраженность дневного/ночного кашля на 3,0–3,5 балла и количество приступов – до 2–4 в сутки. Медиана продолжительности приступов в основной группе достигла 0 баллов. Поскольку значимых различий в выраженности и купировании кашля в зависимости от формы выпуска препарата в основной и группе сравнения нами не выявлено, то при анализе баллов группы объединили в одну. Данные частотного анализа динамики кашлевого синдрома в группах представлены на рис. 1–3.

Как видно из рисунков, по сравнению с исходными данными прослеживается положительная динамика при всех изучаемых режимах терапии. Однако в группах, получавших растительный препарат на основе плюща с комплексным действием, положительная динамика была более выраженной по параметрам наличия дневного и ночного кашля. Во всех изучаемых группах увеличилось количество пациентов с частотой не более 4 приступов в сутки.

При анализе индивидуальных карт оценивали ежедневную динамику кашля (табл. 1). Так, во время лечения выявилась характерная положительная динамика изучаемых показателей кашля в совокупной группе (основной и группе сравнения) в отличие от группы контроля.

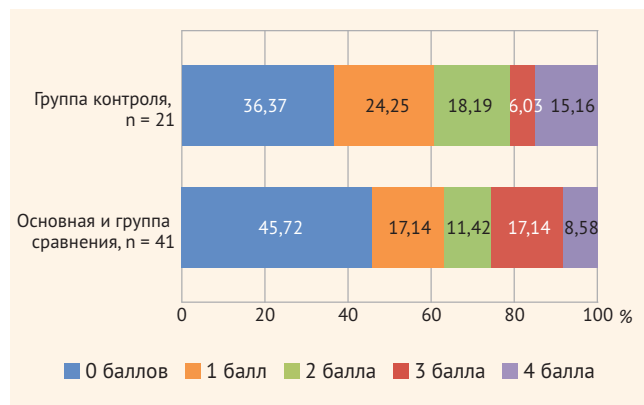
Среднее значение оценки эффективности и безопасности действия препарата Геделикс составило 3,6 балла, при этом в 85,36% случаев эффект терапии оценен

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата Геделикс для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/gedeliks-851#sposob-primeneniia-i-dozu>; Инструкция по применению лекарственного препарата Геделикс для медицинского применения. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/hedelix_13278.

² Инструкция по применению лекарственного препарата Амброксол для медицинского применения. Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/drugs/ambroksol-159>.

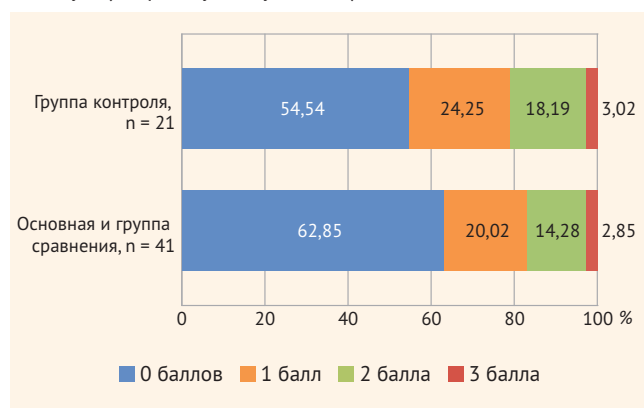
● **Рисунок 1.** Наличие дневного кашля в динамике на 7-й день (данные частотного анализа)

● **Figure 1.** Changes in the daytime cough presence on Day 7 (frequency analysis data)



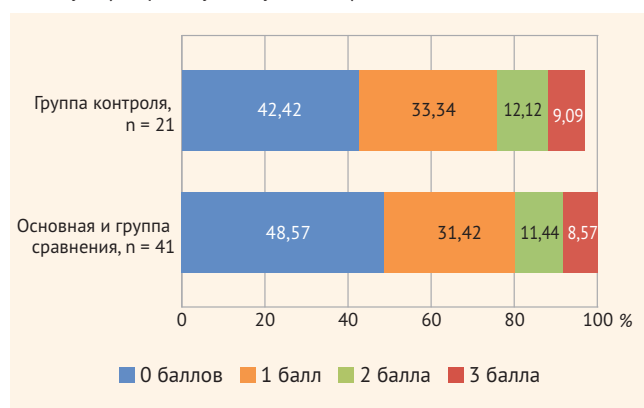
● **Рисунок 2.** Наличие ночного кашля в динамике на 7-й день (данные частотного анализа)

● **Figure 2.** Changes in the nocturnal cough presence on Day 7 (frequency analysis data)



● **Рисунок 3.** Частота кашлевых приступов в динамике на 7-й день (данные частотного анализа)

● **Figure 3.** Changes in frequency of coughing fits on Day 7 (frequency analysis data)



в 4 балла. В группе контроля максимально эффективность оценили лишь в 52,38% случаях (χ^2 , $p = 0,0159$). При этом в 28,57% случаев эффективность терапии оценили в 1,7 балла (критерий Фишера, $p = 0,0324$), а среднее значение определили в 3 балла – статистически значимо меньше, чем в основной группе (U-критерий, $p = 0,0376$).

● **Таблица 1.** Оценка эффективности и безопасности терапии кашля в изучаемых группах

● **Table 1.** Evaluation of efficacy and safety of cough therapy in the study groups

Критерий/баллы	Индекс эффективности, CGI-EI	Безопасность
Объединенная группа (основная и группа сравнения, n = 41) (M ± m)	4,9 ± 0,3	4,9 ± 0,5
Группа контроля, n = 21 (M ± m)	3,1 ± 0,6	4,4 ± 0,7
p	p = 0,0159	p = 0,023

● **Таблица 2.** Оценка переносимости и приверженности терапии кашля в изучаемых группах

● **Table 2.** Evaluation of tolerability and adherence to cough therapy in the study groups

Критерий/баллы	Переносимость	Приверженность
Объединенная группа (основная и группа сравнения, n = 41) (M ± m)	4,7 ± 0,8	4,8 ± 0,5
Группа контроля, n = 21 (M ± m)	4,3 ± 0,7	4,2 ± 0,7
p	p = 0,0573	p = 0,0512

Объективные и субъективные данные переносимости препаратов и удобства формы выпуска по результатам оценки историй болезни и индивидуально разработанных анкет для родителей/законных представителей пациентов оказались равнозначными по «отличным» и «хорошим» результатам. Так, педиатрами был отмечен отличный результат в $62,85 \pm 3,27\%$, при этом пациенты показали $59,14 \pm 3,84\%$ ($p = 0,0762$), хороший – $36,31 \pm 2,28$ и $40,83 \pm 2,75\%$ ($p = 0,0672$) соответственно. Примечательно, что ни в одном случае не было зарегистрировано нежелательной лекарственной реакции в изучаемых группах. В отношении переносимости терапии и приверженности к лечению результаты оценки превосходили отметку в 4 балла и не имели статистической разницы (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным ориентиром для выбора фармакотерапии кашля являются его характеристика и интенсивность. Результаты проведенного исследования терапевтической эффективности препаратов на основе плюща и амброксола продемонстрировали их действие в лечении сухого и малопродуктивного кашля, что было подтверждено ранее в предыдущем нашем исследовании [4]. Однако стоит отметить, что в группах применения растительного препарата на основе плюща выздоровление наступало раньше, чем в группе сравнения. Отмечалась более выраженная терапевтическая активность – снижение выраженности дневного/ночного кашля и количества приступов. Действие препарата Геделикс обусловлено его составом: основные биологические действующие вещества сапонины оказывают антибактериальное и противогрибковое действие; тритерпеноиды альфа-хедерин, хедеросапонины – спазмолитическое, муколитическое и отхаркивающее;

флавоноиды улучшают микроциркуляцию, повышают диурез и способствуют выведению солей мочевой кислоты [43–49]. Таким образом, фитопрепарат на основе плюща оказывает комплексное действие независимо от стадии и характера кашлевого синдрома.

ВЫВОДЫ

Результаты исследования показали преимущества растительного комплексного препарата Геделикс. В основной группе отмечена более выраженная положительная динамика по отношению к группе контроля.

Сокращение длительности кашля, частоты приступов, динамика купирования ночного/дневного кашля на фоне лечения препаратом Геделикс демонстрируют высокий профиль эффективности и безопасности применения у детей. Данный растительный препарат с учетом его комплексного терапевтического действия можно рекомендовать в качестве препарата выбора при симптоматической терапии кашля детям в составе общепринятой терапии бронхитов.



Поступила / Received 10.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.02.2025

Принята в печать / Accepted 20.10.2025

Список литературы / References

- Bergamini M, Kantar A, Cutrera R. Analysis of the Literature on Chronic Cough in Children. *Open Respir Med J*. 2017;11:1–9. <https://doi.org/10.2174/1874306401711010001>.
- Денисова АР. Подходы к терапии кашля у детей. *Медицинский совет*. 2020;(1):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
- Denisova AR. Approaches to the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(1):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-1-64-69>.
- Чучалин АГ, Абросимов ВН. *Кашель*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. 160 с. Режим доступа: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970442937.html>.
- Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Кадриев АА. Исследование эффектов растительного препарата с комплексным действием в терапии кашля у школьников. *Медицинский совет*. 2021;(1):100–107. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>.
- Rashitova EL, Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Kadriev AA. Study of the effects of a herbal preparation with a complex action in the treatment of cough in schoolchildren. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-100-107>.
- Eccles R, Turner RB, Dicipinigitis PV. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy-A Pro/Con Debate. *Lung*. 2016;194(1):15–20. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9808-5>.
- Krutttschnitt E, Wegener T, Zahner C, Henzen-Bücking S. Assessment of the Efficacy and Safety of Ivy Leaf (*Hedera helix*) Cough Syrup Compared with Acetylcysteine in Adults and Children with Acute Bronchitis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:1910656. <https://doi.org/10.1155/2020/1910656>.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
- Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masfield S, Powell P, Bucher C et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401–408. <https://doi.org/10.1007/s00408-015-9701-2>.
- Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Grant CC, Rubin BK, Irwin RS. CHEST Expert Cough Panel. Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(3):607–617. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.006>.
- Chung KF, McGarvey L, Mazzone S. Chronic cough and cough hypersensitivity syndrome. *Lancet Respir Med*. 2016;4(12):934–935. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30373-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30373-3).
- Lucasa S, Leachb M, Kumara S. Complementary and alternative medicine utilisation for the management of acute respiratory tract infection in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2018;37:158–167. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2018.03.001>.
- Malesker M, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin R. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. *Chest*. 2017;152(5):1021–103. 2017;152(5):1021–1037.
- Cheng J, Mackie A, Chang AB, Grimwood K, Scott M, King A et al. Medication and healthcare use, parent knowledge and cough in children: a cohort study. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(7):2345–2354. <https://doi.org/10.1002/ppul.25424>.
- Dicipinigitis PV. Clinical perspective – cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:24–28. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.001>.
- Kantar A. Phenotypic presentation of chronic cough in children. *J Thorac Dis*. 2017;9(4):907–913. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.03.53>.
- Pramono RX, Imtiaz SA, Rodriguez-Villegas EA. Cough-Based Algorithm for Automatic Diagnosis of Pertussis. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0162128. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162128>.
- Fan Chung K. The Ninth 2016 International London Cough Symposium. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:1. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.11.005>.
- Делягин ВМ. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2018;(2):82–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-82-85>.
- Delyagin WM. Cough in children – treat or not treat? *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):82–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-82-85>.
- Blaiss MS, Dicipinigitis PV, Eccles R, Wingertzahn MA. Consumer attitudes on cough and cold: US (ACHOO) survey results. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(8):1527–1538. <https://doi.org/10.1185/03007995.2014.1002558>.
- Bonvini SJ, Belvisi MG. Cough and airway disease: the role of ion channels. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;47:21–28. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2017.06.009>.
- Gedik AH, Kadir E, Torun E, Demir AD, Kucukoc M, Erenberk U et al. Evaluation of 563 children with chronic cough accompanied by a new clinical algorithm. *Ital J Pediatr*. 2015;41:73. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0180-0>.
- Lewis T, Hay A, Tucker A, Pitkeathley C, Ward C, McNulty C et al. *Cough (acute): antimicrobial prescribing. Managing acute cough: Guidelines in Practice by NICE*. 2019. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>.
- Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016;149(1):27–44. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1496>.
- Callachand N (ed.). *BNF for Children 2018–2019*. 2018. 1100 p. Available at: <https://vnras.com/wp-content/uploads/pdf/BNFC-2018-2019.pdf>.
- Игнатова ГЛ, Блинова ЕВ, Антонов ВН, Гребнева ИВ, Родионова ОВ. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *РМЖ*. 2016;(3):130–135. Режим доступа: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhem-terapii-na-techenie-zabolevaniya>.
- Ignatova GL, Blinova EV, Antonov VN, Grebneva IV, Rodionova OV. Acute bronchitis: the effect of the therapy regimen on the course of the disease. *RMJ*. 2016;(3):130–135. (In Russ.) Available at: <https://www.rmj.ru/articles/pulmonologiya/ostryy-bronkhit-vliyanie-skhem-terapii-na-techenie-zabolevaniya>.
- Abuelgasim H, Albury C, Lee J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med*. 2021;26(2):57–64. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111336>.
- Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(1):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye-bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnosticska_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz7JZN5r63M.
- Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;(1):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye-bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_diagnosticska_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/#ixzz7JZN5r63M.
- Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, Smith JA. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2015;385(9974):1198–1220. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61255-1).

30. Belvisi MG, Birrell MA, Wortley MA, Maher SA, Satia I, Badri H et al. XEN-D0501, a novel transient receptor potential vanilloid 1 antagonist, does not reduce cough in patients with refractory cough. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1255–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.201704-0769OC>.
31. Schaefer A, Ludwig F, Giannetti BM, Bulitta M, Wacker A. Efficacy of two dosing schemes of a liquid containing ivy leaves dry extract EA 575 versus placebo in the treatment of acute bronchitis in adults. *ERJ Open Research*. 2019;5(4):00019–2019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00019-2019>.
32. Landsberg J. *Clinical practice manual for pulmonary and critical care medicine*. Elsevier; 2017. 384 p. Available at: <https://www.elsevier.com/books/clinicalpractice-manual-for-pulmonary-and-critical-care-medicine/9780323399524>.
33. Leconte S, Valentin S, Dromet E, De Jonghe M. Prolonged Cough in Pediatric Population First Line Care, Belgian Guidelines. *Open Respir Med J*. 2017;11(1):54–66. <https://doi.org/10.2174/1874306401711010054>.
34. Morice A, Kardos P. Comprehensive evidencebased review on European antitussives. *BMJ Open Res Res*. 2016;3(1):e000137. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2016000137>.
35. Roe NA, Lundy FT, Litherland GJ, McGarvey LP. A Therapeutic Targets for the Treatment of Chronic Cough. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2019;7:116–128. <https://doi.org/10.1007/s40136-019-00239-9>.
36. Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R. Herbal Medicine for Cough: Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22:359–368. <https://doi.org/10.1159/000442111>.
37. Блохин БМ. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2016;15(1):100–104. <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1506>.
38. Blokhin BM. An Actual Approach to the Problem of Cough in Acute Respiratory Infections in Children. *Current Pediatrics*. 2016;15(1):100–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v15i1.1506>.
38. Закирова АМ, Пикуза ОИ, Волянюк ЕВ, Рашитова ЭЛ. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
39. Zakirova AM, Pikuza OI, Volianuk EV, Rashitova EL. Modern approaches to the appointment of mucolytic and expectorant drugs in the daily practice of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
39. Малахов АБ, Шахназарова МД, Фарбер ИМ, Великоретская МД, Шишов АЯ. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. *Лечебное дело*. 2016;(2):22–27. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wisfnd>.
40. Malakhov AB, Shakhnazarova MD, Farber IM, Velikoretskaya MD, Shishov AY. Modern herbal remedies for the treatment of acute respiratory infections in children. *Lechebnoe Delo*. 2016;(2):22–27. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/wisfnd>.
40. Murgja V, Ciprandi G, Votto M, De Filippo M, Tosca MA, Marsegla GL. Natural remedies for acute post-viral cough in children. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(3):173–184. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i3.71>.
41. Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, Кадриев АГ, Кадриев АА. Муколитики в терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(10):48–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>.
41. Rashitova EL, Zakirova AM, Kadriev AG, Kadriev AA. Mucolytics in the treatment of respiratory diseases in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(10):48–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-10-48-54>.
42. Симонова ОИ. Простые ответы на сложные вопросы о муколитиках для детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(4):509–513. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i4.1391>.
42. Simonova OI. Simple Answers to Complex Questions about Mucolytics for Children. *Current Pediatrics*. 2015;14(4):509–513. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i4.1391>.
43. Колосова НГ. Кашель у детей. Диагностика и подходы к терапии. *PMJ*. 2018;(10):40–43. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/#ixzz7JZNzYjRN.
43. Kolosova NG. Cough in children. Diagnosis and approaches to therapy. *RMJ*. 2018;(10):40–43. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Kashely_u_detey_Diagnostika_i_podhody_k_terapii/#ixzz7JZNzYjRN.
44. Крюков АИ, Туровский АБ, Колбанова ИГ, Мусаев КМ, Карасов АВ, Данилюк ЛИ. Место муколитиков в лечении острого синусита. *Медицинский совет*. 2019;(20):52–56. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-52-56>.
44. Kryukov AI, Turovskiy AB, Kolbanova IG, Musayev KM, Karasov AV, Danilyuk LI. Place of mucolytics in the treatment of acute sinusitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(20):52–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-20-52-56>.
45. Таранушенко ТЕ. Кашель у детей: вопросы диагностики и рациональной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):100–106. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-100-106>.
45. Taranushenko TE. Cough in children: issues of diagnosis and rational therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):100–106. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-100-106>.
46. Пикуза ОИ, Закирова АМ. Современные подходы к терапии кашля во врачебной практике. *PMJ*. 2017;25(18):1312–1316. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Sovremennye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike.
46. Pikuza OI, Zakirova AM. Modern approaches to cough therapy in medical practice. *RMJ*. 2017;25(18):1312–1316. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Sovremennye_podhody_k_terapii_kashlya_vo_vrachebnoy_praktike.
47. Рашитова ЭЛ, Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Кадриев АА. Потенциал использования противокашлевой терапии в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(18):58–64. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-58-64>.
47. Rashitova EL, Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Kadriev AA. The potential of the use of antitussive therapy in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(18):58–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-18-58-64>.
48. De Blasio F, Dicpinigaitis PV, Rubin BK, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. *Cough*. 2012;8(1):1. <https://doi.org/10.1186/1745-9974-8-1>.
49. Самсыгина ГА. Хронический кашель у детей и его лечение. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2015;94(4):163–170. Режим доступа: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.
49. Samsygina GA. Chronic cough in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2015;94(4):163–170. (In Russ.) Available at: https://pediatrajournal.ru/files/upload/mags/347/2015_4_4379.pdf.
50. Прожерина Ю. Растительные средства для лечения кашля: эффективность, доказанная веками. *Ремедиум*. 2019;(1-2):27–30. <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30>.
50. Prozherina Yu. Herbal remedies for the treatment of cough: effectiveness proven for centuries. *Remedium*. 2019;(1-2):27–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-01-02-27-30>.
51. Орлова НВ. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019;(15):91–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.64>.
51. Orlova NV. Complex therapy of acute respiratory diseases. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(15):91–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-15-91-97.64>.
52. Вахитов ХМ, Пикуза ОИ, Вахитова ЛФ, Закирова АМ, Ибрагимова ЖР. Патогенетические подходы к терапии бронхообструктивного синдрома у детей. *Практика педиатра*. 2016;(2):42–44. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/vsdulv>.
52. Vakhitov KhM, Pikuza OI, Vakhitova LF, Zakirova AM, Ibragimova ZhR. Pathogenetic approaches to the treatment of broncho-obstructive syndrome in children. *Paediatrician Practice*. 2016;(2):42–44. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/vsdulv>.
53. Закирова АМ, Рашитов ЛФ, Садриева ЛН, Шаяпова ДТ, Рашитова ЭЛ. Современная парадигма применения противокашлевых препаратов у детей – взгляд педиатра. *Поликлиника*. 2019;(8):55–58. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/yjpsjr>.
53. Zakirova AM, Rashitov LF, Sadrieva LN, Shayapova DT, Rashitova EL. Modern paradigm of the use of anti-cough preparations in children – a pediatric view. *Poliklinika*. 2019;(8):55–58. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yjpsjr>.
54. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Комбинированные отхаркивающие препараты растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
54. Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Combination herbal expectorants in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
55. Olszanecka-Glinianowicz M, Doniec Z, Schönknecht K, AlmgrenRachtan A. The herbal medicine containing of ivy leaf dry extract in the treatment of productive cough in children. *Wiad Lek*. 2020;73(4):668–673. <https://doi.org/10.36740/WLek202004108>.
56. Вахитов ХМ, Пикуза ОИ, Вахитова ЛФ, Самороднова ЕА, Закирова АМ, Сулейманова ЗЯ. Фитотерапия респираторных заболеваний: современные возможности. *Практика педиатра*. 2017;(5):6–9. Режим доступа: <https://medi.ru/pp/2017/11/14387>.
56. Vakhitov KhM, Pikuza OI, Vakhitova LF, Samorodnova EA, Zakirova AM, Suleimanova ZYa. Herbal medicine for respiratory diseases: modern possibilities. *Pediatrician Practice*. 2017;(5):6–9. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/pp/2017/11/14387>.
57. Закирова АМ, Мороз ТБ, Рашитов ЛФ, Фетисова ТГ. Опыт применения препарата растительного происхождения «Абисил» у детей с острым бронхитом. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;(10(2):34–39. [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(2\).34-39](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39).
57. Zakirova AM, Moroz TB, Rashitov LF, Fetisova TG. Experience of using the herbal preparation "Abisil" in children with acute bronchitis. *Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;(10(2):34–39. (In Russ.) [https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10\(2\).34-39](https://doi.org/10.20969/VSKM.2017.10(2).34-39).

58. Мельникова ИМ, Удалцова ЕВ, Мизерницкий ЮЛ. Алгоритмы дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся затяжным и хроническим кашлем у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2018;97(2):8–18. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>. Melnikova IM, Udaltsova EV, Mizernitskiy YL. Algorithms for differential diagnosis of diseases accompanied by protracted and chronic cough in children. *Pediatr. Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2018;97(2):8–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-8-18>.
59. Делягин ВМ. Препараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. *Медицинский совет*. 2019;(2):82–86. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>. Delagin VM. The herbal preparations in the treatment of cough in children with respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):82–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-82-86>.
60. Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>. Mizernitskiy YL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
61. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Применение отхаркивающих препаратов растительного происхождения в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(2):93–97. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>. Melnikova IM, Mizernitskiy YL. Application of expectorants of plant origin in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(2):93–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-2-93-97>.
62. Захарова ИН, Бережная ИВ. Тактика педиатра в выборе препаратов при кашле у детей. *Медицинский совет*. 2016;(16):154–160. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-154-160>. Zakharova IN, Berezhnaya IV. Pediatrician's approach to the choice of medication against cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):154–160. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-154-160>.
63. Колосова НГ, Денисова ВД, Денисова АР, Гребенева ИВ, Седова АYu. Роль растительных препаратов в лечении кашля у детей. *Медицинский совет*. 2022;16(1):58–63. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>. Kolosova NG, Denisova VD, Denisova AR, Grebeneva IV, Sedova AYU. The role of herbal preparations in the treatment of cough in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(1):58–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-1-58-63>.
64. Колосова НГ, Шаталина НИ. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>. Kolosova NG, Shatalina NI. Antitussive drugs in children's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>.
65. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Современная парадигма ведения пациентов с кашлем. *Медицинский совет*. 2016;(15):67–71. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-67-71>. Mizernitskiy YL, Melnikova IM. Modern paradigm of coughing patient management. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(15):67–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-15-67-71>.
66. Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: a systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aei.v49i2.45>.
67. Баранов АА, Козлов РС, Намазова-Баранова ЛС, Андреева ИВ, Бакрадзе МД, Булгакова ВА и др. *Бронхит. Дети: клинические рекомендации*. 2021. 34 с. Режим доступа: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcjpcglclefindmkaj/https://gbpokachi.ru/upload/medialibrary/2c1/fei4lgfwt7l21sl2m456zjcs30iw.pdf>.

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patients signed informed consent regarding publishing their data.

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:

Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, заместитель декана педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-педиатр высшей квалификационной категории неотложной помощи детского стационара, Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Мороз Татьяна Борисовна, к.м.н., врач-педиатр высшей квалификационной категории, заведующая детским стационаром, Центральная городская клиническая больница №18; 420073, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2а; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

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

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

Пальмова Любовь Юрьевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palnova@bk.ru

Салманидина Диана Рустемовна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; врач-педиатр, неонатолог высшей квалификационной категории, Зеленодольская центральная районная больница; 422540, Россия, Республика Татарстан, Зеленодольск, ул. Гоголя, д. 1; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

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

Рашитова Элина Ленаровна, врач-педиатр, ординатор-гематолог, Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева; 117198, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Привляну Александра Павловна, ординатор кафедры пропедевтики детских болезней факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0009-0006-9025-0362>; sandrpriv14@gmail.com

Кадрив Амир Альбертович, студент педиатрического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-4875-507X>; levan2929@mail.ru

Киселев Роман Павлович, ординатор кафедры реабилитации и спортивной медицины, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; oman.kiselev@kazangmu.ru

Information about the authors:

Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Dean of the Faculty of Pediatrics, Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pediatrician of the Highest Qualification Category of Emergency Care at the Children's Hospital of the State Autonomous Healthcare Institution, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com

Tatiana B. Moroz, Cand. Sci. (Med.), Pediatrician of the Highest Qualification Category, Head of the Children's Hospital, Central City Clinical Hospital No. 18; 2a, Sorge St., Kazan, 420073, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0329-6383>; dsgb18@mail.ru

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

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

Lubov Yu. Palmova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0052-830X>; palmova@bk.ru

Diana R. Salmanidina, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Pediatrician, Neonatologist of the Highest Qualification Category, Zelenodolsk Central District Hospital; 1, Gogol St., Zelenodolsk, Republic of Tatarstan, 422540, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-8660-7182>; dianka.rustemovna@mail.ru

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

Elina L. Rashitova, Pediatrician, Hematologist Resident, National Medical Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after. D. Rogacheva; 1, Samora Machel St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1450-8254>; elina.rashitova@gmail.com

Alexandra P. Privilyanu, Resident of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-9025-0362>; sandrapriv14@gmail.com

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

Roman P. Kiselev, Resident of the Department of Rehabilitation and Sports Medicine, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5749-0491>; roman.kiselev@kazangmu.ru

Фарингиты и тонзиллиты (тонзиллофарингиты) у детей: тактика врача-педиатра

А.И. Сафина, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36

Резюме

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) является частым заболеванием у детей, на его долю приходится до 5–15% обращений к врачам-педиатрам первичного звена. Острый тонзиллофарингит клинически проявляется внезапным началом с характерными клиническими симптомами: боль в горле (с затруднением глотания или без него), увеличение и гиперемия небных миндалин, увеличение регионарных лимфатических узлов, лихорадка и общее недомогание. В большинстве случаев острый тонзиллофарингит – вирусной этиологии. Риновирус, коронавирус и аденовирус составляют не менее 30% всех случаев ОТФ, тогда как вирусы гриппа или парагриппа обнаруживаются примерно в 4% случаев. К другим вирусным инфекциям, которые вызывают развитие ОТФ, относятся вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), энтеровирусы (Коксаки В), респираторно-синцитиальный вирус, вирусы герпеса, цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека. Врачам-педиатрам необходимо дифференцировать бактериальный тонзиллофарингит, вызванный бета-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), и вирусный для решения вопроса о необходимости назначения антибактериальной терапии. Для этого используются диагностические шкалы (МакАйзека, FeverPAIN) и мазок из зева («Стрептатест» или бактериологическое исследование). В случае БГСА-тонзиллита проводится антибактериальная терапия в течение 10 дней. При тонзиллофарингите любой этиологии назначается симптоматическая и местная терапия. Среди местных антисептиков наиболее изученным и безопасным является амбазон, входящий в состав препарата Фарингазон, который назначается детям с 3 лет коротким курсом в течение 3–4 дней. Амбазон оказывает бактериостатическое действие в отношении *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans* и *Pneumococcus*. В статье представлен алгоритм лечения пациентов с ОТФ для практикующих врачей-педиатров первичного звена, основанный на утвержденных клинических рекомендациях «Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» и «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)».

Ключевые слова: острый тонзиллит, острый фарингит, острый тонзиллофарингит, амбазон, бета-гемолитический стрептококк группы А, БГСА-тонзиллит

Для цитирования: Сафина АИ. Фарингиты и тонзиллиты (тонзиллофарингиты) у детей: тактика врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2025;19(19):55–60. <https://doi.org/10.21518/ms2025-441>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Pharyngitis and tonsillitis (tonsillopharyngitis) in children: A pediatrician's approach

Asiya I. Safina, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

Abstract

Acute tonsillopharyngitis is a common condition in children, accounting for 5–15% of visits to primary care pediatricians. Acute tonsillopharyngitis is characterized by the sudden onset of characteristic symptoms: sore throat (with or without difficulty swallowing), enlarged and swollen tonsils, enlarged cervical lymph nodes, fever, and general malaise. In most cases, acute tonsillopharyngitis is caused by a viral infection. Rhinovirus, coronavirus, and adenovirus account for at least 30% of all cases, while influenza or parainfluenza viruses account for approximately 4%. Other viral infections that cause ATP include Epstein-Barr virus (EBV), enteroviruses (Coxsackie B), respiratory syncytial virus, herpes viruses, cytomegalovirus, and human immunodeficiency virus. Pediatricians must differentiate between bacterial (*Streptococcus pyogenes*) and viral tonsillopharyngitis to determine the need for antibacterial therapy. Diagnostic scales (McIsaac, Centor) and a throat swab (strep test or bacteriological examination) are used for this purpose. In cases of GABHS tonsillitis, antibacterial therapy is administered for 10 days. For tonsillopharyngitis of any etiology, symptomatic and topical therapy are prescribed. Among topical antiseptics, the most studied and safe is ambazone (Faringazon), which is prescribed to children aged 3 years and older for 3–4 days. Ambazone has a bacteriostatic effect against *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, and *Pneumococcus*. This article presents a treatment algorithm for patients with ATP for practicing primary care pediatricians, based on the approved Clinical Guidelines for “Acute Respiratory Viral Infection (ARVI)” and “Acute Tonsillitis and Pharyngitis (Acute Tonsillopharyngitis)”.

Keywords: acute tonsillitis, acute pharyngitis, acute tonsillopharyngitis, ambazone, group A beta-hemolytic streptococcus, GABHS tonsillitis

For citation: Safina AI. Pharyngitis and tonsillitis (tonsillopharyngitis) in children: A pediatrician's approach. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):55–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-441>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острый тонзиллофарингит (ОТФ) – острое инфекционное воспаление слизистой оболочки и лимфатических структур ротоглотки (небные миндалины, лимфоидные фолликулы задней стенки глотки). Это объединяющий термин для острого воспаления небных миндалин (острый тонзиллит) и острого воспаления задней и боковой стенок глотки (острый фарингит), поскольку в подавляющем большинстве случаев, особенно при вирусной этиологии процесса, имеет место воспаление обеих локализаций [1]. Заболеваемость острым тонзиллофарингитом у детей составляет в среднем 82 на 1 000 детей, максимальная заболеваемость приходится на возраст от 1 до 3 лет и составляет 341 на 1 000, тогда как у детей в возрасте 7–18 лет – всего 32 на 1 000 детей [2–4].

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

В 70–90% случаев ОТФ – вирусной этиологии. Риновирус, коронавирус и аденовирус составляют не менее 30% всех случаев вирусного ОТФ, тогда как вирусы гриппа или парагриппа обнаруживаются примерно в 4%. К другим вирусным инфекциям, которые вызывают развитие ОТФ, относят вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), энтеровирусы (Коксаки В), респираторно-синцитиальный вирус, вирусы герпеса, цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека¹ [5].

Среди бактериальных возбудителей самым частым (в 20–30% от всех случаев ОТФ) является бета-гемолитический стрептококк группы А (БГСА, или *Streptococcus pyogenes*). Реже другие бактериальные возбудители – бета-гемолитический стрептококк групп С и G (около 5%), *H. influenza*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Arcanobacterium haemolyticum*, *Neisseria gonorrhoeae* и *Corynebacterium diphtheriae* (все < 1%)² [5].

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТРОГО ТОНЗИЛЛОФАРИНГИТА

По локализации:

- острый тонзиллит
- острый фарингит
- острый тонзиллофарингит.

■ По этиологии:

- стрептококковый
- нестрептококковый (или вирусный) [1].

■ Кодирования по МКБ-10:

- J02 – Острый фарингит
- J02.0 – Стрептококковый фарингит
- J02.8 – Острый фарингит, вызванный другими уточненными возбудителями
- J02.9 – Острый фарингит неуточненный
- J03 – Острый тонзиллит
- J03.0 – Стрептококковый тонзиллит
- J03.8 – Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями
- J03.9 – Острый тонзиллит неуточненный.

¹ NICE guideline/Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. 2018. Available at: <https://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2018/11/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085.pdf>.

² Ibid.

Клиническая картина острого тонзиллофарингита не зависит от этиологии заболевания. Она определяется выраженностью системного воспаления (лихорадка, снижение аппетита, воспалительная активность в крови) и степенью увеличения небных миндалин. Для ОТФ любой этиологии характерны:

- острое начало
- фебрильная лихорадка (>38 °С, реже – нормальная или субфебрильная температура)
- дискомфорт и/или боль в горле, усиливающиеся при глотании, возможна иррадиация в ухо
- возможно двустороннее увеличение, болезненность регионарных лимфатических узлов
- в раннем детском возрасте возможен отказ от еды (от проглатывания любой пищи, даже жидкой)
- состояние удовлетворительное или средней тяжести [1].

Для вирусного ОТФ характерно наличие катаральных симптомов (насморк, чихание, кашель, конъюнктивит) (табл. 1).

КРИТЕРИИ ПОСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

Диагноз ставится на основании [1, 2]:

- жалоб больного на выраженную боль в горле, усиливающуюся при глотании
- данных клинического обследования: гиперемии, инфильтрации, отека небных миндалин, увеличении регионарных лимфатических узлов
- результатов экспресс-тестирования на БГСА/микробиологического исследования для подтверждения/исключения стрептококковой этиологии ОТФ.

Для дифференциальной диагностики вирусного и стрептококкового ОТФ по клинической картине рекомендуется использование шкал МакАйзека, Центора [6] или FeverPAIN [7]. Оценка по шкалам помогает выявить пациентов с высокой вероятностью БГСА-инфекции, однако не позволяет поставить диагноз с абсолютной точностью (табл. 2–5).

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БГСА-ТОНЗИЛЛИТА

Всем пациентам с ОТФ в возрасте > 3 лет необходимо провести экспресс-исследование мазка из зева на стрептококки группы А (*S. pyogenes*). Экспресс-тестирование чаще всего основано на методе иммунохроматографии, результат получают у постели больного в течение 5–15 мин. Средние специфичность и чувствительность современных тест-систем составляют 94 и 97% соответственно.

■ При положительных результатах экспресс-тестирования нецелесообразно проводить бактериологическое исследование отделяемого из зева на стрептококк группы А из-за высокой специфичности экспресс-диагностики БГСА-инфекции [1].

■ Отрицательный результат экспресс-тестирования у детей и подростков с подозрением на ОТФ, вызванный БГСА, следует подтвердить бактериологическим исследованием отделяемого из зева.

- **Таблица 1.** Клинические признаки, позволяющие отличить вирусный тонзиллофарингит от БГСА-тонзиллофарингита
- **Table 1.** Clinical features that help distinguish between viral tonsillopharyngitis and GABHS-tonsillopharyngitis

Параметры	БГСА-тонзиллофарингит	Вирусный тонзиллофарингит
Возраст	5–11 лет	Любой возраст
Сезон	Поздняя зима/ранняя весна	Все
Симптомы	Внезапное начало	Начало варьируется
	Выраженная боль в горле	Легкая боль в горле
	Отсутствие кашля	Кашель
	Лихорадка фебрильная ($\geq 38,3^\circ\text{C}$)	Любая
	Отсутствие насморка	Насморк, чихание, конъюнктивит
	Головная боль, миалгия	+/-
	Боль в горле	–
Знаки	Выраженная гиперемия задней стенки глотки	Легкая гиперемия задней стенки глотки
	Наличие экссудата	Нет экссудата
	Петехии на небе	Энантема
	Болезненность переднешейных лимфатических узлов	+/-
	Увеличение миндалин значительное/умеренное	Обычно в норме
	Скарлатиноподобная сыпь	Экзантемы
Контакт с больным со стрептококковой инфекцией в течение последних 2 нед.	Да	Нет

- **Таблица 2.** Балльная оценка симптомов пациента с болью в горле по шкале МакАйзека
- **Table 2.** McIsaac scoring system for evaluating symptoms in sore throat patients

Клинический признак	Баллы
Температура тела $> 38^\circ\text{C}$	+1 балл
Отечность и гиперемия миндалин, налеты на задней стенке глотки и миндалинах	+1 балл
Отсутствие катаральных явлений и кашля	+1 балл
Переднешейный и/или подчелюстной лимфаденит (увеличенные и болезненные лимфоузлы)	+1 балл
Возраст	5–14 лет +1 балл 15–44 года 0 баллов ≥ 45 лет –1 балл

- **Таблица 3.** Интерпретация вероятности острого тонзиллофарингита, вызванного бета-гемолитическими стрептококками групп A, C, G
- **Table 3.** Interpretation of the probability of acute tonsillopharyngitis caused by group A, C, and G beta-hemolytic streptococci

Балльная оценка	Вероятность наличия стрептококковой инфекции		Предлагаемая тактика ведения пациента
	Пациенты ≥ 15 лет	Пациенты 3–14 лет	
0 баллов	7%	8%	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотикотерапии (АБТ)
1 балл	12%	14%	
2 балла	21%	23%	Назначение АБТ по результатам экспресс-теста и/или бактериологического исследования
3 балла	38%	37%	
≥ 4 баллов	57%	55%	Назначение АБТ на основании клинической картины

- **Таблица 4.** Балльная оценка симптомов пациента с болью в горле по шкале FeverPAIN
- **Table 4.** FeverPAIN scoring system for evaluating symptoms in sore throat patients

Клинический признак	Баллы
Лихорадка в течение последних 24 ч	+1
Налет на миндалинах	+1
Обращение к врачу в течение последних 3 дней в связи с выраженностью симптомов	+1
Выраженная гиперемия и отек небных миндалин	+1
Отсутствие кашля или ринита	+1

- **Таблица 5.** Интерпретация вероятности острого тонзиллофарингита, вызванного бета-гемолитическими стрептококками групп A, C, G
- **Table 5.** Interpretation of the probability of acute tonsillopharyngitis caused by beta-hemolytic streptococci of groups A, C, and G

Балльная оценка	Вероятность БГСА-тонзиллофарингита	Предлагаемая тактика ведения пациента
0–2 балла	16%	Отсутствие показаний к бактериологическому исследованию и/или назначению антибиотиков
3 балла	43%	Назначение антибиотикотерапии (АБТ) по результатам экспресс-теста и/или бактериологического исследования
4–5 баллов	63%	Назначение АБТ на основании клинической картины

■ **У детей до 3 лет не следует рутинно проводить экспресс-тестирование**, исключением является наличие факторов риска БГСА-тонзиллита у ребенка до 3 лет (например, заболевание старшего брата или сестры ОТФ, вызванным БГСА).

■ Если у детей > 3 лет не проводилось экспресс-тестирование на БГСА или при его отрицательном результате, рекомендовано проведение бактериологического исследования отделяемого из зева с целью подтверждения/исключения стрептококковой этиологии заболевания. Определение чувствительности допустимо не проводить, т. к. на сегодняшний день все штаммы *S. pyogenes* чувствительны к пенициллину и амоксициллину, а дополнительное исследование только увеличивает стоимость анализа, не влияя на выбор антибактериальной терапии [8–10].

Рекомендуется взять мазок из зева для проведения экспресс-тестирования или бактериологического исследования при соблюдении следующих условий³ [1]:

- до начала антибактериальной терапии
- до утреннего туалета полости рта, натошак или через 2 ч после еды
- под контролем орофарингоскопии
- следует избегать контакта с зубами и языком
- материал получают из устьев крипт небных миндалин и задней стенки глотки.

Анализ крови, в т. ч. исследование маркеров бактериального воспаления, бесполезны для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного ОТФ, поскольку они также могут быть повышены при некоторых вирусных инфекциях. Титр антистрептолизина-О и антител к дезоксирибонуклеазе (ДНК-азе) полезны для диагностики постстрептококковых осложнений, таких как ревматизм и постстрептококковый гломерулонефрит, которые возникают через несколько недель после острой стрептококковой инфекции. Они не помогают в диагностике во время эпизода острого фарингита [6].

Не рекомендуется рутинное проведение контрольного обследования на БГСА после завершения антибактериальной терапии ОТФ, если ребенок не относится к группе высокого риска развития острой ревматической лихорадки и/или не имеет рецидивирующих симптомов, сходных с БГСА-ОТФ⁴ [1, 5].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ

Рекомендации для родителей и пациентов⁵ [8]:

- теплое питье
- полоскать горло теплой соленой водой (изотонический раствор) детям старшего возраста
- термически и механически щадящее питание
- пища не должна быть холодной или горячей, должна иметь мягкую консистенцию
- следует ограничить острую, кислую или соленую пищу.

■ **Антибактериальная терапия** назначается в случае доказанной или высоковероятной стрептококковой этиологии ОТФ⁶ [1, 11–16].

В качестве препарата выбора при БГСА-тонзиллитах рекомендуется амоксициллин в дозе 50 мг/кг/сут в 2–3 приема в течение 10 дней.

■ При рецидивирующих БГСА-ОТФ, обуславливающих микробиологическую неэффективность предшествующего лечения, рекомендуется назначение амоксициллина + [клавулановая кислота] в дозе 40 мг/кг/сут по амоксициллину.

■ При отсутствии положительной динамики (сохранение лихорадки и болевого синдрома) в течение 48–72 ч от момента начала антибактериальной терапии необходимо пересмотреть диагноз (вероятное течение ОРВИ, инфекционного мононуклеоза).

■ Если у ребенка в анамнезе *не тяжелые* аллергические реакции на бета-лактамы, рекомендуются цефалоспорины 2-го или 3-го поколения:

- Цефуроксим в дозе 20 мг/кг/сут в 2 приема (максимально 500 мг)
- Цефиксим – 8 мг/кг/сут, но не более 400 мг/сут в 1 или 2 приема
- Цефдиторен у детей > 12 лет по 200 мг 2 раза в день
- Цефподоксим у детей > 12 лет по 100 мг 2 раза в день.

■ Если у ребенка в анамнезе случаи гиперчувствительности к цефалоспорином и/или *тяжелых* аллергических реакции (анафилактический шок, ангиоотек гортани, тяжелая крапивница) на бета-лактамы, рекомендуется терапия макролидами:

- Азитромицин в дозе 12 мг/кг/сут (максимально 500 мг) в течение 5 дней
- Кларитромицин в дозе 7,5–15 мг/кг/сут в течение 10 дней.

■ В случае плохой приверженности или непереносимости пероральной терапии рекомендуется однократное внутримышечное введение бензатина бензилпенициллина в дозе: 450 000 единиц (0,9 мл) при массе тела ребенка менее 10 кг; 600 000 единиц (1,2 мл) при массе тела 10–20 кг; 1 200 000 единиц (2,3 мл) при массе тела более 20 кг [17–21].

■ При вирусной инфекции антибактериальные препараты системного действия не рекомендованы.

■ Лечение вирусного фарингита включает **противовирусную (этиотропную) и симптоматическую терапию**⁷ [1, 22–24].

Симптоматическая терапия включает жаропонижающую и противовоспалительную терапию нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС): ибупрофен (в разовой дозе 5–10 мг/кг) или парацетамол (в разовой дозе 10–15 мг/кг).

■ Топическая терапия антисептическими и нестероидными противовоспалительными препаратами (в соответствии с инструкциями к лекарственным средствам).

Одним из наиболее изученных антисептических препаратов является амбазон, он используется в клинической практике уже более 50 лет. Современным доступным отечественным препаратом на основе амбазона является Фарингзон (код

³ NICE guideline/Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. 2018. Available at: <https://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2018/11/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085.pdf>.

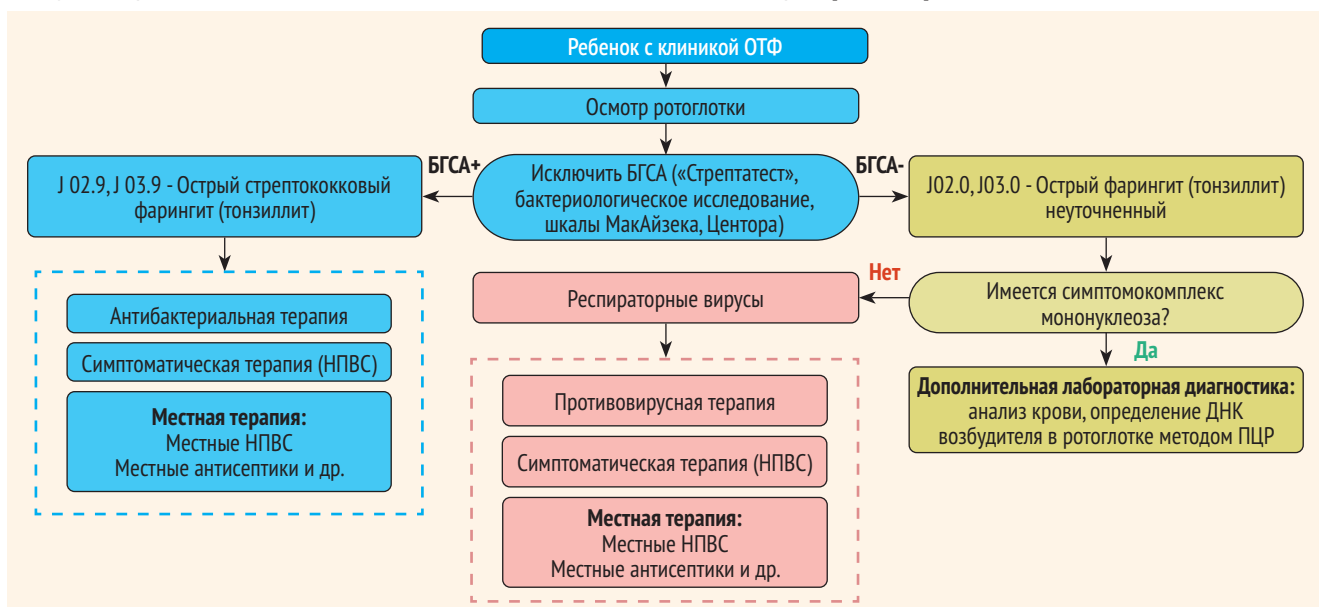
⁴ Ibid.

⁵ Ibid.

⁶ NICE guideline/Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. 2018. Available at: <https://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2018/11/sore-throat-acute-antimicrobial-prescribing-pdf-1837694694085.pdf>.

⁷ Ibid.

- **Рисунок.** Алгоритм лечения пациента с острым тонзиллофарингитом [1, 23, 24]
 ● **Figure.** Algorithm for the treatment of patients with acute tonsillopharyngitis [1, 23, 24]



АТХ: R02AA01). Препарат выпускается в форме таблеток для рассасывания, имеет вкус и аромат ванили или малины, что повышает комплаентность терапии. Он может использоваться у детей с 3 лет: у детей с 3 до 7 лет – по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в день; у детей 7–18 лет – по 1 таблетке 4–5 раз в день. Длительность терапии составляет 3–4 дня. Таблетки следует рассасывать до полного растворения (через 15–30 мин после еды). Рассасывание таблеток приводит к длительному контакту лекарственного препарата со слизистой оболочкой благодаря постепенному его растворению. Положительно сказывается и усиление слюноотделения при рассасывании, т. к. слюна смягчает воспаленную слизистую, а вырабатываемый при этом эндогенный лизоцим обладает бактерицидным действием [25]. Фарингазон оказывает бактериостатическое действие в отношении *Streptococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans* и *Pneumococcus*⁸. Благодаря антисептическому действию на причину воспаления способствует также устранению симптомов инфекционно-воспалительных заболеваний рта и глотки. Амбазон не влияет на микрофлору кишечника [26].

■ Не следует при боли в горле рутинно использовать местные средства в виде втирания, смазывания миндалин, а также механически удалять налеты.

■ Можно использовать также топические бактериальные лизаты [1, 2, 19, 22, 24].

Для практикующего врача также важно помнить, что нерациональная терапия, связанная с бесконтрольным применением местных антисептиков, местных и системных антибиотиков, а также топических глюкокортикостероидов, может приводить к нарушению микробиоты слизистой оболочки с экспансией антибиотико-резистентных штаммов [22].

Ниже представлен алгоритм лечения пациентов с ОТФ (рисунок), который был разработан авторами для практикующих врачей-педиатров первичного звена и основан на утвержденных клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Острая

респираторная вирусная инфекция (ОРВИ)» и «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)», а также на материалах многочисленных исследований [1, 22, 23].

Диспансерное наблюдение требуется детям после перенесенного БГСА-ОТФ в течение 1 мес. [1]:

- выполняется общий анализ крови и общий анализ мочи через 7–10 дней и через 3 нед. после выздоровления
- при наличии жалоб или клинических проявлений осложнений (или подозрении на них) со стороны сердечно-сосудистой системы проводится электрокардиография
- при выявлении отклонений при физикальном осмотре или в лабораторных анализах рекомендуется консультация и/или наблюдение соответствующего специалиста (нефролога, ревматолога, детского кардиолога)
- при отсутствии отклонений пациента снимают с диспансерного учета через 1 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз «Острый тонзиллофарингит» клинический, он выставляется на основании жалоб и клинического осмотра. Затем врач-педиатр обязательно должен исключить БГСА-этиологию ОТФ с помощью шкал МакАйзека, Центора, проведения экспресс-тестирования («Стрептатест») и/или бактериологического исследования. Антибактериальная терапия проводится только при БГСА-ОТФ в течение 10 дней. Симптоматическая терапия нестероидными противовоспалительными средствами и местная терапия (местные антисептики и местные НПВС) используются как при бактериальном, так и при вирусном тонзиллофарингите. Наиболее изученным и безопасным топическим антисептиком является амбазон. После перенесенного БГСА-ОТФ требуется диспансерное наблюдение в течение 1 мес.



Поступила / Received 22.09.2025
 Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2025
 Принята в печать / Accepted 13.10.2025

⁸ Инструкция к лекарственному препарату Фарингазон®. ЛП-№(001317)-(РГ-РУ)-070324.

Список литературы / References

1. Дайхес НА, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/306_3.
2. Miller KM, Carapetis JR, Van Beneden CA, Cadarette D, Daw JN, Moore HC et al. The global burden of sore throat and group A Streptococcus pharyngitis: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;48:101458. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101458>.
3. Reinholdt KB, Rusan M, Hansen PR, Klug TE. Sore throat management in Danish general practice. *BMC Family Pract*. 2019;20(1):75. <https://doi.org/10.1186/s12875-019-0970-3>.
4. Brennan-Krohn T, Ozonoff A, Sandora TJ. Compliance with guidelines for evaluation and treatment of pharyngitis in children: a retrospective study. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):43. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-0988-z>.
5. Caldwell JM, Ledebore NA, Boyanton BL Jr. Review: Known, Emerging, and Reemerging Pharyngitis Pathogens. *J Infect Dis*. 2024;230(Suppl. 3):S173–S181. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaes391>.
6. Fine AM, Nizet V, Mandl KD. Large-scale validation of the Centor and McIsaac scores to predict group A streptococcal pharyngitis. *Arch Intern Med*. 2012;172(11):847–852. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.950>.
7. Little P, Hobbs FD, Moore M, Mant D, Williamson I, McNulty C, Cheng YE et al. Clinical score and rapid antigen detection test to guide antibiotic use for sore throats: randomised controlled trial of PRISM (primary care streptococcal management). *BMJ*. 2013;347:f5806. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1068>.
8. Chiappini E, Bortone B, Di Mauro G, Esposito S, Galli L, Landi M et al. Choosing Wisely: The Top-5 Recommendations from the Italian Panel of the National Guidelines for the Management of Acute Pharyngitis in Children. *Clin Ther*. 2017;39(3):646–649. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.06.003>.
9. Fraser H, Gallagher D, Achana F, Court R, Taylor-Phillips S, Nduka C et al. Rapid antigen detection and molecular tests for group A streptococcal infections in acute sore throat: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2020;24(31):1–232. <https://doi.org/10.3310/hta24310>.
10. Rao A, Berg B, Quezada T, Fader R, Walker K, Tang S et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of group A streptococcal pharyngitis in children in primary care: the impact of point-of-care polymerase chain reaction. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):24. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1393>.
11. Chiappini E, Simeone G, Bergamini M, Pellegrino R, Guarino A, Staiano A et al. Treatment of acute pharyngitis in children: an Italian intersociety consensus (SIPPS-SIPSITIP-FIMP-SIAIP-SIMRI-FIMMG). *Ital J Pediatr*. 2024;50(1):235. <https://doi.org/10.1186/s13052-024-01789-5>.
12. Miller KM, Barnett TC, Cadarette D, Bloom DE, Carapetis JR, Cannon JW. Antibiotic consumption for sore throat and the potential effect of a vaccine against group A Streptococcus: a systematic review and modelling study. *EBioMedicine*. 2023;98:104864. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104864>.
13. Robinson JL. Paediatrics: how to manage pharyngitis in an era of increasing antimicrobial resistance. *Drugs Context*. 2021;10:2020-11-6. <https://doi.org/10.7573/dic.2020-11-6>.
14. Hedin K, Thorning S, van Driel ML. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;11(11):CD004406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub6>.
15. Guntinas-Lichius O, Geißler K, Mäkitie AA, Ronen O, Bradley PJ, Rinaldo A et al. Treatment of recurrent acute tonsillitis – a systematic review and clinical practice recommendations. *Front Surg*. 2023;10:1221932. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1221932>.
16. Coutinho G, Duerden M, Sessa A, Caretta-Barradas S. Worldwide comparison of treatment guidelines for sore throat. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13879.
17. van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):CD004406. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub5>.
18. Milani GP, Rosa C, Tuzger N, Alberti I, Ghizzi C, Zampogna S et al. Nationwide survey on the management of pediatric pharyngitis in Italian emergency units. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):114. <https://doi.org/10.1186/s13052-023-01514-8>.
19. Oliver J, Mallia Vadu E, Pearce N, Moreland NJ, Williamson DA, Baker MG. Group A streptococcal pharyngitis and pharyngeal carriage: a meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3):e0006335. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006335>.
20. Haddad JD, Ng P, James T. Empirical treatment of acute pharyngitis. *Am Fam Physician*. 2019;100(11):713–714. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790183>.
21. Wessels MR. Clinical practice. Streptococcal pharyngitis. *N Engl J Med*. 2011;364(7):648–655. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1009126>.
22. Горелов АВ, Калужин ОВ, Рязанцев СВ, Савенкова МС, Мелехина ЕВ, Гуров АВ. Оптимизация лечения инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей в условиях меняющегося характера циркуляции сезонных патогенов. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(3):137–149. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-137-149>.
23. Gorelov AV, Kalyuzhin OV, Ryzantsev SV, Savenkova MS, Melekhnina EV, Gurov AV. Optimizing the treatment of inflammatory and infectious respiratory diseases in conditions of changes in the circulation patterns of seasonal pathogens. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(3):137–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-3-137-149>.
24. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. Режим доступа: https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/proekty-klinicheskikh-rekomendatsiy/A0_1.06.2021.pdf.
25. Büttner R, Schwermer M, Ostermann T, Längler A, Zuzak T. Complementary and alternative medicine in the (symptomatic) treatment of acute tonsillitis in children: A systematic review. *Complement Ther Med*. 2023;73:102940. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2023.102940>.
26. Свистушкин ВМ, Мокоян ЖТ, Карпова ОЮ. Возможности эффективной топической монотерапии пациентов с острым тонзиллофарингитом. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):8–12. <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.180067>.
27. Svistushkin VM, Mokoyan ZhT, Karpova OYu. Potential of effective topic monotherapy in patients with acute tonsillopharyngitis. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):8–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2018.11.180067>.
28. Кладова ОВ, Шамшева ОВ. Клинически доказанная эффективность антисептического средства фарингосепт® (амбазон) за многолетний период его применения в медицинской практике. *Практика педиатра*. 2017;(4):29–33. Режим доступа: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_sentyabr_2017/5958.
29. Kladova OV, Shamsheva OV. Clinically proven effectiveness of the antiseptic drug faringosept® (ambazone) over a long period of its use in medical practice. *Paediatrician Practice*. 2017;(4):29–33. (In Russ.) Available at: https://medi.ru/pp/arhiv/zhurnal_praktika_pediatra_arhiv_zhurnal_sentyabr_2017/5958.

Информация об авторе:

Сафина Асия Ильдусовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии имени профессора Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

Asiya I. Safina, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology named after prof. E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Современные методы лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций у детей

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

И.М. Мельникова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

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

¹ Ярославский государственный медицинский университет; 150066, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Герпес-вирусные инфекции остаются актуальной проблемой в педиатрии из-за широкой распространенности и частых рецидивов. Известно, что герпес-вирусы обладают способностью к персистенции и репродукции в клетках иммунной системы, что приводит к их гибели или функциональному истощению, вызывая вторичную иммунологическую недостаточность, поддерживая длительное персистирование вируса. Механизмы, приводящие к латентному состоянию и реактивации герпес-вируса, а также факторы, контролируемые эти процессы со стороны вируса и организма-хозяина, изучены не до конца. Авторами анализируются современные данные литературы на основе доказательной медицины в отношении герпес-вирусных инфекций, их влияние на иммунную систему, инновационные методы лечения и профилактики. Недостаточная эффективность традиционных методов лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций приводит к необходимости рассматривать вопрос о поиске методов иммунокоррекции. Одним из препаратов выбора при данных инфекциях является инозин пранобекс, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном и в тех случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект. Инозин пранобекс обладает прямым противовирусным и иммуностимулирующим действием, эффективно купирует острые проявления, достоверно снижает частоту рецидивов при герпес-вирусных инфекциях. Подчеркивается, что препарат имеет благоприятный профиль безопасности и низкий риск развития резистентности, может применяться у детей с 3 лет. Комбинированная терапия инозина пранобекса с противовирусными препаратами более эффективна, чем монотерапия только противовирусными средствами. Фармакоэкономический анализ подтверждает целесообразность назначения терапии с применением инозина пранобекса. При отсутствии эффекта от проводимых лечебно-профилактических мероприятий в течение 3 мес. показано углубленное обследование ребенка в условиях поликлиники или стационара, индивидуальный подбор соответствующего лечения.

Ключевые слова: дети, герпес-вирусная инфекция, инозин пранобекс, лечение, профилактика

Для цитирования: Доровская НЛ, Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Современные методы лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(19):62–71. <https://doi.org/10.21518/ms2025-442>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern methods of treatment and prevention of herpesvirus infections in children

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

Irina M. Melnikova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3621-8875>, imyar@mail.ru

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

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

² Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Herpesvirus infections remain an urgent problem in pediatrics due to their widespread prevalence and frequent relapses. Herpesviruses are able to persist and reproduce in cells of the immune system, which leads to their death or functional exhaustion, causing secondary immunological insufficiency, maintaining long-term persistence of the virus. The mechanisms leading to the latent state and reactivation of herpesvirus, as well as the factors controlling these processes on the part of the virus and the host organism, have not been fully studied. The authors analyze current literature data based on evidence-based medicine regarding herpesvirus infections, their effect on the immune system, and innovative methods of treatment and prevention. The insufficient effectiveness of traditional methods of treatment and prevention of herpesvirus infections leads to the need to consider the search for methods of immunocorrection. One of the drugs of choice for these infections is inosine pranobex, especially in children with a complicated premorbid background and in cases where a complex antiviral and immunomodulatory effect is required. Inosine pranobex has direct antiviral and immunostimulating effects, effectively relieves acute manifestations, and significantly reduces the frequency of relapses in herpesvirus infections. It is emphasized that the drug has a favorable safety profile, has a low risk of developing resistance, and can be used in children from 3 years of age. Combination therapy

of inosine pranobex with antiviral drugs is more effective than monotherapy with antiviral drugs alone. Pharmacoeconomic analysis confirms the expediency of prescribing therapy using inosine pranobex. If there is no effect from the ongoing therapeutic and preventive measures for 3 months, an in-depth examination of the child in a polyclinic or hospital setting, and an individual selection of appropriate treatment are indicated.

Keywords: children, herpesvirus infection, inosine pranobex, treatment, prevention

For citation: Dorovskaya NL, Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Modern methods of treatment and prevention of herpesvirus infections in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):62–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-442>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Герпес-вирусные инфекции остаются одной из значимых медико-социальных проблем современной педиатрии вследствие широкой распространенности, хронического течения, а также высокой частоты рецидивов инфекции среди детского населения [1–7]. Ежегодно регистрируется до 20 млн случаев различных форм герпес-вирусных инфекций у детей, при этом частота рецидивов составляет 2–15%. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 3,7 и 0,5 млрд человек во всем мире инфицированы вирусом простого герпеса (ВПГ) ВПГ-1 и ВПГ-2 соответственно [7, 8]. Рост заболеваемости герпес-вирусными инфекциями, в т. ч. среди детей в Российской Федерации, обусловлен социально-экономическими изменениями, неблагоприятными экологическими факторами, миграцией населения, снижением защитных сил организма [9–11]. Пандемия COVID-19 во всем мире существенно повлияла на эпидемиологию и клинические проявления многих инфекций, включая представителей семейства *Herpesviridae*, что диктует необходимость дальнейших исследований в этой области. Кроме того, отмечен рост заболеваемости генитального герпеса с частотой рецидивов от 50 до 75%, при этом 76% случаев обусловлены ВПГ-2, а 24% – ВПГ-1, моноинфекция выявляется лишь у 24–27% пациентов. Высокая заболеваемость обусловлена значительной распространенностью герпес-вирусных инфекций, их тропностью к различным органам и системам организма. Согласно данным российских эпидемиологических исследований, экономический ущерб от заболеваемости герпес-вирусными инфекциями превышает 40 млрд руб. в год [12]. Только в США ежегодные расходы на лечение заболеваний, вызванных ВПГ, достигают 8 млрд долл., не считая потерь, связанных со снижением производительности труда [1].

Семейство *Herpesviridae*: краткая клиничко-иммунологическая характеристика

В семействе *Herpesviridae* идентифицировано девять вирусов герпеса человека, которые классифицируются на три подсемейства на основе организации их генома, клеточного тропизма и характеристик репликативного цикла: *Alphaherpesvirinae*, *Betaherpesvirinae* и *Gammaherpesvirinae*.

К подсемейству *Alphaherpesvirinae* (род *Simplexvirus*) относятся вирус простого герпеса 1-го (ВПГ-1) и 2-го (ВПГ-2) типов, а также вирус ветряной оспы/опоясывающего герпеса (вирус герпеса человека 3-го типа, ВГЧ-3).

Подсемейство *Betaherpesvirinae* включает цитомегаловирус человека (ЦМВ, ВГЧ-5), вирусы герпеса человека 6-го (ВГЧ-6А, ВГЧ-6В) и 7-го типов (ВГЧ-7).

В подсемейство *Gammaherpesvirinae* входят вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ, ВГЧ-4) и вирус герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8, или герпес-вирус, ассоциированный с саркомой Капоши, – KSHV) [13, 14]. ВПГ входит в число древнейших патогенов позвоночных, известных своей повсеместностью и пожизненной персистенцией в организме хозяина. Герпес-вирусы способны формировать латентные, острые, хронические и медленные формы инфекции [9].

Несмотря на то что в латентной фазе ВПГ часто протекает бессимптомно, он может вызывать рецидивирующие клинические симптомы, проявляющиеся в виде везикулярных высыпаний на слизистых, а также приводить к серьезным осложнениям, включая энцефалит, менингит, герпетический кератит, угрожающий зрению и являющийся основной причиной инфекционной слепоты [1]. Традиционно ВПГ-1 ассоциируется с орофациальными инфекциями. ВПГ-2, хотя встречается реже, чем ВПГ-1, ассоциирован с аногенитальными инфекциями и передачей половым путем. Имеются данные, что ВПГ-1 все чаще становится причиной генитальных инфекций [15]. Отмечено, что специфические особенности ВПГ-1 проявляются в стертом течении у детей в отличие от классических проявлений ВПГ-2 [9, 16].

Герпес-вирусы обладают способностью к персистенции и размножению в клетках иммунной системы, что приводит к гибели или функциональному истощению иммунных клеток, индуцирует вторичную иммунологическую недостаточность и способствует поддержанию длительной вирусной персистенции. В распространении *Herpes simplex* существенную роль играют гематогенный и нейrogenный пути передачи. При снижении иммунного статуса отмечаются более тяжелое течение инфекции и высокая частота рецидивов, обусловленные как иммунодефицитом, так и избыточной иммунной реакцией, что формирует «порочный круг» патогенеза [17, 18].

Широкий арсенал стратегий, которые ВПГ-1 использует для манипулирования иммунитетом хозяина, обеспечивает вирусу мощную иммуносупрессивную функцию. Однако то, как этот вирус может контролировать инвариантные Т-клетки, ассоциированные со слизистой оболочкой (MAIT-клетки), требует дальнейших исследований [19].

Иммунологические исследования у детей с рецидивирующей герпес-вирусной инфекцией (ВПГ-1 и ВПГ-2) выявили снижение общего числа CD3+ и CD4+ Т-лимфоцитов, уменьшение иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+), подавление активности НК-клеток (естественных киллеров) и антителозависимой клеточной цитотоксичности, а также снижение способности лимфоцитов к синтезу интерферонов-α, -β и -γ [16, 19, 20]. Способность герпес-вирусов

уклоняться от иммунного надзора и подавлять функцию ключевых эффекторных клеток: Т-клеток памяти, NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов – лежит в основе персистенции и хронизации инфекции [16, 19, 20]. В периоде обострения герпес-вирусной инфекции отмечено усиление окислительно-восстановительных процессов в нейтрофилах, повышение циркулирующих иммунных комплексов и снижение уровня катионных белков, что свидетельствует об их участии в защитной реакции организма ребенка.

Предрасположенность некоторых пациентов к более тяжелому течению инфекции, вызванной ВПГ, может быть частично объяснена генетическим полиморфизмом человека. Подобно другим герпес-вирусам, ВПГ характеризуется двумя циклами репликации: литическим и латентным. Во время литической репликации ВПГ образует инфекционные вирусные частицы, которые заражают другие клетки и организмы. Латентная фаза характеризуется минимальной экспрессией генов и отсутствием продукции инфекционных вирионов. ВПГ переходит в латентную фазу в нейронах и может вызывать заболевания как при первичном заражении, так и при реактивации.

Несмотря на общее понимание жизненного цикла ВПГ, механизмы, приводящие к латентному состоянию и последующей реактивации вируса, а также факторы, контролируемые эти процессы со стороны вируса и организма-хозяина, изучены не в полной мере [21].

Особое место в структуре герпес-вирусных инфекций занимает опоясывающий герпес (опоясывающий лишай), вызываемый вирусом варицелла-зостер (ВГЧ-3). Это заболевание возникает вследствие реактивации вируса, персистирующего в латентном состоянии в чувствительных ганглиях черепных нервов и задних корешков спинного мозга после перенесенной в анамнезе ветряной оспы. Ветряная оспа является преимущественно детской инфекцией, в то время как опоясывающий лишай чаще регистрируется у взрослых и лиц пожилого возраста. Считается, что опоясывающий лишай возникает из-за снижения специфического иммунного контроля над латентной инфекцией. В связи с этим у иммунокомпетентных лиц реактивация вируса происходит относительно редко.

Это заболевание не проходит бесследно и может проявляться по-разному. Даже после выздоровления многие пациенты продолжают страдать от умеренной или сильной боли, известной как постгерпетическая невралгия – сохраняющийся после разрешения кожных высыпаний болевой синдром умеренной или высокой интенсивности [22]. Известно, что у детей, перенесших *Herpes zoster*, отмечается высокий риск неврологических осложнений, которые развиваются в 27,5% случаев. В структуре поражений центральной нервной системы доминирует энцефалит (до 70,5% всех осложнений) [23]. Клиническая картина опоясывающим лишаем может усугубляться вследствие коинфекции другими герпес-вирусами. Описаны случаи ассоциации опоясывающего лишая с одновременным обнаружением ВПГ, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр [13, 14, 20, 22].

Вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ) (герпес-вирус 4-го типа) – лимфотропный ДНК-содержащий вирус, способный к длительной персистенции в организме ребенка.

Его патогенность связана со способностью индуцировать патологическую пролиферацию В-лимфоцитов и инициировать широкий спектр клинических проявлений – от острых состояний, таких как инфекционный мононуклеоз, ВЭБ-ассоциированный гемофагоцитарный синдром и синдром Джанотти – Крости, до латентных форм инфекционного процесса.

Наличие у пациентов длительных периодов немотивированной слабости, лихорадки, увеличение двух и более групп лимфатических узлов, дискомфорт в зеве служит клиническим показанием для обследования взрослых и детей на ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6 [23, 24]. Косвенными признаками активности *Herpesviridae* являются относительный лимфоцитоз и моноцитоз.

У детей с инфекционным мононуклеозом выявляются выраженные иммунологические нарушения, к ним относятся:

- повышение уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , IFN- γ),
- изменение профиля лимфоцитов: увеличение количества CD3+ и CD8+ лимфоцитов, снижение CD4+, CD16+ (NK-клеток, в разгар болезни) и CD19+ клеток,
- массовая потеря В-клеток из-за прямого цитопатического действия ВЭБ и иммунного ответа против него, что проявляется снижением уровня В-лимфоцитов (CD19+), включая их субпопуляции (CD19+CD21+CD81+, CD19+CD21-CD81+ и CD19+CD21+CD81-). Этот процесс сопровождается функциональной активацией оставшегося пула В-клеток, которая характеризуется увеличением плотности ключевых рецепторов CD19 и CD81 на их поверхности. Экспрессия рецептора CD21, используемого вирусом для входа в клетку, при этом подвергается сложной регуляции и может варьировать [23, 25].

Цитомегаловирус (ЦМВ, или ВГЧ-5) обладает полигистотропностью, проявляя сродство к клеткам нервной системы, эпителия, печени, миокарда.

Вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6) при первичном инфицировании вызывает развитие внезапной экзантемы у детей грудного возраста, проявляющейся появлением розеолезной (реже папулезной) сыпи на фоне фебрильной лихорадки.

Близким к ВГЧ-6 считается вирус герпеса человека 7-го типа (ВГЧ-7), также реплицирующийся в Т-лимфоцитах и моноцитах.

Что касается вируса герпеса человека 8-го типа (ВГЧ-8), который персистирует преимущественно в В-лимфоцитах, то с ним ассоциирован ряд заболеваний, наиболее известным из которых является саркома Капоши [13, 14, 26].

Современные данные свидетельствуют о том, что вирусы семейства *Herpesviridae* оказывают комплексное иммуносупрессивное действие на организм ребенка, вызывая дисбаланс систем Т- и В-клеточного иммунитета, несостоятельность неспецифической резистентности в фазе как рецидива, так и ремиссии заболевания, что объясняет персистирующее и рецидивирующее течение процесса. Отсутствие терапевтических средств, способных к полной эрадикации возбудителей, остается проблемой в ведении таких пациентов и диктует необходимость разработки новых подходов к лечению [24, 27, 28]. Отмечено, что у пациентов с частыми повторными заболеваниями

респираторного тракта в ротоглотке достоверно чаще ($p < 0,05$) выявляется высокая вирусная нагрузка ВЭБ (65,3%), а также ВГЧ-6 и ЦМВ (28,6 и 1,9% случаев соответственно), что указывает на ключевое значение данных вирусов в хронизации местного воспаления [3].

Обследование детей в возрасте от 3 до 17 лет с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и лабораторно подтвержденной активной герпес-вирусной инфекцией (по данным выявления репликации вирусов в ротоглотке и/или крови) показало следующее распределение: у 57,3% пациентов была обнаружена репликация одного типа герпес-вирусов, тогда как у 42,7% – микст-инфекция несколькими типами. Среди всех случаев активной инфекции в ротоглотке наиболее часто определялся ВГЧ-6А/В (78,1% детей), далее следовали ВЭБ (45,8%), ВПГ-1 (14,6%) и ЦМВ (9,4%) [29].

Кроме того, ряд недавних исследований утверждает, что заражение COVID-19 повышает риск последующего заражения ВПГ, а также частоту рекуррентных респираторных инфекций и эпизодов реактивации латентных герпес-вирусных инфекций в постковидном периоде [30, 31].

В исследовании, проведенном М.С. Савенковой, показано, что у 15,8% детей ($n = 72$), перенесших SARS-CoV-2, впоследствии была лабораторно подтверждена активная герпес-вирусная инфекция [7].

НАПРАВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПРИ ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Все разнообразие методов терапии и профилактики рецидивов герпес-вирусных инфекций можно сгруппировать в направления этиотропного, патогенетического и симптоматического лечения с применением химиотерапии, иммунотерапии и комплексного лечения, включая средства местной терапии.

Патогенетическая терапия нацелена на нормализацию функции иммунной системы организма, в т. ч. на активацию системы интерфероновой защиты, что достигается применением препаратов интерферона (ИФН), его индукторов и иммуномодуляторов [32].

Лекарственные средства, применяемые для лечения данной патологии, включают в себя как препараты прямого противовирусного действия (противовирусные химиопрепараты), так и средства непрямого, опосредованного действия (препараты, воздействующие на иммунную систему) [26, 27].

Синтетический ациклический аналог гуанозина, ацикловир, открытый в 1970-х гг., остается средством первой линии для профилактики и лечения ВПГ-инфекций. Ацикловир, как правило, хорошо переносится, однако к редким побочным эффектам относятся нефротоксичность (обусловлена кристаллизацией в почечных канальцах), нейротоксичность, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), осложнения беременности (вследствие его способности проникать через плацентарный барьер).

Для лечения герпетических поражений кожи также применяются другие одобренные FDA противовирусные средства, такие как пенцикловир, фамцикловир, ганцикловир, валацикловир, цидофовир и фоскарнет. Тем не менее

ограниченная эффективность этих противовирусных препаратов вызывает серьезную обеспокоенность, поскольку они в большинстве случаев сокращают период выздоровления всего на 1–2 дня, а части пациентов и вовсе не оказывают клинического эффекта.

Было доказано, что некоторые натуральные средства, такие как Melissa лекарственная (*Melissa officinalis*), прополис, цинк для перорального и топического применения, способствуют облегчению течения ВПГ и снижению риска осложнений. При этом некоторые из них демонстрируют эффективность, сравнимую с аналогами нуклеозидов.

Таким образом, с учетом ограниченной эффективности аналогов нуклеозидов и высокого уровня резистентности к лечению ВПГ в наиболее уязвимых группах пациентов, а также токсичности альтернативных препаратов против ВПГ существует острая необходимость в создании новых методов лечения с иным механизмом действия¹.

Нанотехнологии и генная терапия все еще находятся на ранней стадии развития, в то время как новые препараты, такие как ингибиторы праймазы, становятся многообещающей альтернативой, демонстрируя высокую эффективность и способность преодолевать резистентность. Хотя генная терапия открывает большие перспективы в лечении ВПГ-инфекций, это сложный и дорогостоящий метод, требующий значительных ресурсов. Вопросы о долгосрочной эффективности и клинической целесообразности генной терапии пока остаются открытыми. В связи с этим на сегодняшний день наиболее реалистичной стратегией продолжает оставаться эффективная противовирусная химиотерапия [15].

Учитывая ограничения, связанные с терапией низкомолекулярными соединениями, в качестве альтернативного решения рассматривались терапевтические вакцины. Первая попытка их создания была предпринята еще в 1926 г. Несмотря на обширные исследования, разработка вакцин против ВПГ была сопряжена со значительными трудностями, из-за чего разработка нескольких вакцин была прекращена. Хотя некоторые вакцины показали свою эффективность в снижении количества выделяемого вируса и частоты возникновения поражений, ни одна из них на сегодняшний день не одобрена регулирующими органами и не применяется в широкой клинической практике [1, 13, 15, 33].

Недостаточная эффективность традиционных методов лечения и профилактики герпес-вирусных инфекций приводит к необходимости рассматривать вопрос о поиске методов иммунокоррекции. Вместе с тем вопрос о применении иммунокорректоров остается дискуссионным в связи с отсутствием четких дифференцированных показаний к их назначению и противоречивыми данными об их клинической эффективности [3, 9, 10, 12, 18, 27].

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС

Одним из препаратов, используемых в современной клинической практике для лечения заболеваний вирусной этиологии, является инозин пранобекс – синтетическое производное пурина, сочетающее прямое противовирусное

¹ WHO Guidelines for the Treatment of Herpes Simplex Virus. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241552325>.

действие с выраженным иммуномодулирующим эффектом. Инозин пранобекс (метизопринол) был запатентован в США в 1969 г. компанией Newport Pharmaceuticals International под названием «инозиплекс» (inosiplex). В настоящее время препарат зарегистрирован и применяется более чем в 70 странах мира под различными торговыми названиями (Inosine Pranobex, Inosinum Pranodexum, Methisoprinolum, Гроприносин, Изопринозин, Иммуновир, Инозиплекс, Ацидобен, Виримун, Вируксан, Делимун, Димепранол, Метизопринол, Модимунал, Принозин и др.) [3, 20, 34–36].

Инозин пранобекс (Гроприносин® компании «Гедеон Рихтер») относится к фармакотерапевтической группе «Противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; другие противовирусные средства, код АТХ – J05AX05». Представляет собой комплекс инозина (синтетического производного пурина) и N,N-диметиламино-2-пропанола в молярном соотношении 1:3, повышающего биодоступность инозина для лимфоцитов и потенцирующего иммуномодулирующие свойства.

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА

Гроприносин® (инозин пранобекс) представлен в двух лекарственных формах: таблетках (500 мг) и сиропе (Гроприносин®-Рихтер, 50 мг/мл). Препарат разрешен к применению у взрослых и детей с 3-летнего возраста (массой тела свыше 15–20 кг).

Дети 3–12 лет: дозировка корректируется по массе тела (суточная доза 50 мг/кг массы тела, разделенная на 3–4 приема). Сироп Гроприносин®-Рихтер является оптимальной лекарственной формой для детей. Его преимущества включают точное дозирование с помощью мерного шприца, а также отсутствие в составе спирта, красителей и ароматизаторов, что крайне важно для минимизации риска аллергических реакций у детей.

Дети старше 12 лет и взрослые: по 20 мл сиропа (1000 мг) 3–4 раза в сутки или от 6 до 8 табл/сут, разделенных на 3–4 приема. Максимальная суточная доза сиропа для взрослых составляет 80 мл сиропа (4 г) или 6–8 табл/сут. При тяжелых инфекционных заболеваниях доза может быть увеличена индивидуально до 100 мг/кг массы тела в сутки, разделенных на 4–6 приемов.

Продолжительность лечения и кратность приема варьируются в зависимости от характера и тяжести заболевания. Стандартный курс лечения Гроприносином острой фазы герпес-вирусных инфекций: 5–10 дней до исчезновения симптомов. Для уменьшения числа рецидивов в бессимптомный период препарат назначают по 500 мг 2 раза в день на протяжении 30 дней².

Влияние инозина пранобекса на иммунную систему

Препарат восстанавливает функции лимфоцитов в условиях иммуносупрессии. На клеточном уровне он:

- стимулирует Т-клеточное звено иммунитета: активирует Т-лимфоциты, усиливает функции Т-хелперов и Т-су-

прессоров, стимулируя экспрессию их мембранных рецепторов и предотвращая снижение активности под влиянием глюкокортикостероидов,

- активирует врожденный иммунитет: повышает активность естественных киллеров (NK-клеток) и усиливает хемотаксис нейтрофилов, моноцитов и макрофагов,

- индуцирует бластогенез в популяции моноцитов и нормализует пролиферативную активность лимфоцитов,

- регулирует цитокиновый баланс: повышает продукцию интерферона-гамма (IFN-γ), интерлейкинов ИЛ-1 и ИЛ-2, а также иммуноглобулина G (IgG), одновременно подавляя образование провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10.

Противовирусная активность инозина пранобекса

Препарат проявляет активность *in vivo* против широкого спектра вирусов, включая вирус простого герпеса, цитомегаловирус, вирусы гриппа А и В, полиовирусы, корь и ряд других.

Механизм противовирусного действия ИП является многофакторным. Прямое ингибирование вирусов осуществляется за счет подавления репликации вирусов в результате ингибирования вирусной РНК и фермента дигидроптероатсинтетазы. Опосредованное действие происходит путем усиления синтеза мРНК лимфоцитов, что приводит к снижению синтеза вирусной РНК и трансляции вирусных белков. Кроме того, препарат повышает эндогенную продукцию интерферонов-альфа и -гамма, обладающих противовирусными свойствами.

Отмечен синергизм противовирусного действия ИП: при комбинированном назначении ИП потенцирует действие других противовирусных средств, таких как интерферон-альфа, ацикловир и зидовудин [10, 20, 35, 37–39].

Следует подчеркнуть, что накопленный клинический опыт и данные исследований свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности и переносимости ИП, что крайне важно в педиатрической практике [6, 24, 37, 38]. Препарат не обладает антигенностью и не вызывает аутоиммунных реакций. Наиболее частыми нежелательными явлениями являются диспепсические расстройства, а при длительном приеме возможна транзиторная гиперурикемия, что требует контроля уровня мочевой кислоты в плазме крови.

Противопоказаниями к назначению ИП являются гиперчувствительность, подагра, мочекаменная болезнь, гиперурикемия, хроническая почечная недостаточность, аритмии, беременность и период грудного вскармливания.

Клиническая эффективность инозина пранобекса подтверждена данными многочисленных рандомизированных исследований и обширным клиническим опытом. Препарат демонстрирует высокую активность в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусных инфекций, включая острые респираторные вирусные заболевания, герпес-вирусные инфекции (обусловленные вирусами *Herpes simplex* 1-го, 2-го типов, *Varicella Zoster*, вирусом Эпштейна – Барр, цитомегаловирусом), а также папилломавирусную инфекцию и корь. Терапевтическая эффективность сохраняется в различных клинических группах, включая детей

² Общие характеристики лекарственных препаратов Гроприносин® (таблетки, ЛП-№(000277)-(PF-RU) от 01.04.24) и Гроприносин®-Рихтер (сироп, ЛП-№(002147)-(PF-RU) от 11.04.23). Режим доступа: <https://pharma.eaeunion.org/pharma/registers/26/ru/register>.

с рецидивирующей респираторной патологией и иммунокомпрометированных пациентов [35, 37–46]. Важным фармакодинамическим преимуществом ИП является сохранение клинической эффективности как на начальных, так и на последующих стадиях заболевания, что обосновывает его назначение на различных этапах терапии [37, 38, 45].

ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА (ВПГ-1, ВПГ-2)

В отличие от стандартных нуклеозидных аналогов (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), эффективность которых в основном заключается в подавлении активной репликации вируса и купировании острых клинических проявлений [22], ИП демонстрирует комплексный эффект. Помимо противовирусного действия, он индуцирует длительную клиническую ремиссию и достоверно снижает частоту рецидивов за счет модуляции иммунного ответа, что подтверждается результатами исследований класса А. ИП сокращает продолжительность клинических проявлений герпес-вирусной инфекции, причем отмечено, что эффект более выражен при раннем и комплексном его назначении как у детей, так и взрослых при обоих типах простого герпеса [3, 29, 46]. У часто болеющих детей с клиническими проявлениями герпес-вирусной инфекции (высыпания в носогубной области, афтозный стоматит) катамнестическое наблюдение через 6 мес. после завершения курса терапии продемонстрировало трехкратное снижение частоты обострений и отсутствие IgM-антител к ВПГ-1 у 90% пациентов [47].

Согласно данным метаанализов и сравнительных исследований, монотерапия инозином пранобексом в суточной дозе 3 г демонстрирует сопоставимую с ацикловиром (1 г/сут) эффективность в купировании острых симптомов генитального герпеса (87 и 91% соответственно, $p > 0,05$). При этом через 6 мес. наблюдения в группе инозина пранобекса отмечено достоверно меньшее число рецидивов по сравнению с группой ацикловира (43% против 28%, $p < 0,05$) [5, 6, 48]. ИП был столь же эффективен, как ацикловир, при лечении генитального и лабиального герпеса у пациентов разных возрастных групп со значительно большим снижением частоты краткосрочных рецидивов генитального герпеса в течение 3-месячного наблюдения [8].

Результаты многоцентрового клинко-эпидемиологического исследования «ГОРИЗОНТ» (2016 г.), включившего пациентов 18–60 лет с рецидивирующими респираторно-вирусными и герпес-вирусными инфекциями, показали значительное преимущество терапии ИП [49]. В основной группе, получавшей ИП, эффективность лечения достигла 97,7%, тогда как в контрольной группе, где применялись различные противовирусные препараты (ацикловир, валацикловир, имидазолилэтанамид, умифеновир, римантадин), этот показатель составил 79,6%.

Комбинированная терапия лечения инфекций, вызванных ВПГ-1 и ВПГ-2, включающая ИП и стандартные противогерпетические препараты (ацикловир, валацикловир, фамцикловир), демонстрирует более высокую клиническую эффективность по сравнению с монотерапией каждым из средств как в остром периоде, так и для профилактики рецидивов. Комбинация повышала клиническую эффективность,

сокращала длительность симптомов, способствовала ускорению заживления афт, увеличению продолжительности безрецидивного периода. Сравнительный анализ с фамцикловиром показал сопоставимые сроки эпителизации слизистых оболочек ($7,2 \pm 1,1$ дней в группе ИП против $7,5 \pm 1,3$ дней в группе фамцикловира, $p = 0,42$), но при этом – статистически значимое снижение частоты рецидивов через 12 мес. в группе ИП (23% против 41%, $p = 0,03$) у пациентов как детского, так и взрослого возраста [3, 4, 7, 9, 12, 40, 50].

При офтальмогерпесе у взрослых (кератит, вызванный ВПГ) добавление ИП к стандартной терапии способствовало сокращению сроков эпителизации роговицы на 25% ($p < 0,05$). У пациентов различного возраста с опоясывающим герпесом и ветряной оспой комбинация ИП с валацикловиром уменьшала болевой синдром на 20% (по ВАШ) и снижала риск развития постгерпетической невралгии (OR 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9)³.

Аналогичные данные свидетельствуют о большей клинической эффективности комбинированной терапии ИП и ацикловира по сравнению с монотерапией обоими препаратами с максимальным эффектом на ранней стадии заболевания, что особенно важно при тяжелых формах ветряной оспы и герпеса зостер [9, 12, 51].

ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ

Включение ИП в схему терапии инфекционного мононуклеоза у детей 3–17 лет приводит к сокращению длительности клинических симптомов (лихорадки, лимфаденопатии, аденоидита, тонзиллита, гепатоспленомегалии) в среднем на 3 дня и в 3 раза снижает частоту рецидивов и хронизации ВЭБ-инфекции [23, 25, 29]. Назначение ИП также позволяет снизить частоту рецидивов герпес-вирусных инфекций и предотвратить развитие осложнений у пациентов детского возраста [3, 6, 29].

В сравнительных исследованиях у детей с частыми респираторными заболеваниями эффективность ИП была выше, чем у других иммуномодуляторов (циклоферон, виферон) [29, 37, 38]. После завершения терапии наблюдалось значительное снижение частоты определения ВЭБ и ВГЧ-6 ($p < 0,05$) [3, 29]. Комбинированная терапия показывает более высокую клинко-лабораторную эффективность, достоверное повышение показателей неспецифической резистентности организма (количество CD4+ Т-лимфоцитов, NK-клеток, синтез эндогенных интерферонов) [48]. Например, сочетанное применение ИП с рекомбинантным ИФН- $\alpha 2b$ у часто болеющих детей 3–6 лет с ВЭБ-ассоциированным мононуклеозом приводило к более выраженной положительной динамике клинко-лабораторных показателей по сравнению с монотерапией. При проспективном наблюдении в течение последующих 12 мес. у детей, получивших комбинированный курс иммунотерапии, продемонстрировано достоверное снижение количества эпизодов ОРВИ, их продолжительности и тяжести [24]. У иммунокомпрометированных пациентов

³ European Medicines Agency. Assessment report: Inosine pranobex. EMA/CHMP/123456/2019. 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu>.

с ЦМВ-инфекцией прием ИП ассоциировался со снижением вирусной нагрузки в 1,5–2 раза [3, 27, 29].

В 2023 г. на базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора была подтверждена эффективность ИП в терапии детей в возрасте 3–17 лет с рецидивирующими респираторными инфекциями и активными герпес-вирусными инфекциями (с лабораторно подтвержденной репликацией ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6, ВПГ-1 в ротоглотке и/или крови). Прием ИП в дозе 50 мг/кг/сут тремя курсами по 10 дней с 10-дневными интервалами приводил к снижению частоты и тяжести респираторных заболеваний у 94% детей, выраженности лихорадочного синдрома (сокращение в 2 раза, $p = 0,035$), катарального синдрома (у 66,7% детей, $p < 0,01$) и лимфопролиферативного синдрома (у 62,5% детей). На фоне лечения ИП регистрировали снижение активности герпес-вирусной инфекции у 88,6% детей в виде статистически значимого снижения доли пациентов с активными формами ВГЧ-6А/В (с 78,1 до 12,5%), ВЭБ (с 45,8 до 7,3%) и ВПГ-1 (с 14,6 до 1,0%; $p < 0,01$) [29].

Кроме того, зафиксированы данные о снижении выраженности поствирусной астении и синдрома хронической усталости на фоне приема ИП, что проявлялось в улучшении когнитивных функций и снижении утомляемости у 65% пациентов [30].

При лечении инфекции, вызванной ВПГ, для достижения максимального эффекта следует придерживаться двух основных правил:

- раннее назначение ИП, желательно в продромальной фазе заболевания (в течение 24 ч после появления первых герпетических высыпаний);
- регулярный прием препарата 3–4 раза в сутки, учитывая короткий период полувыведения действующего вещества.

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНОЗИНА ПРАНОБЕКСА

Ключевым преимуществом ИП является минимальный риск развития резистентности вирусов. Популяционные исследования демонстрируют отсутствие резистентности у 1200 проанализированных штаммов ВПГ-1/2, в то время как для ацикловира этот показатель составляет 6,2%, для валацикловира – 5–8%, а для фамцикловира – 3–5% ($p < 0,001$). Данный феномен объясняется мультитаргетным механизмом действия препарата, не связанным с ингибированием вирусной тимидинкиназы [13, 14].

Показано, что комбинация ИП с ацикловиром способна подавлять репликацию до 89% резистентных штаммов⁴.

⁴ WHO Antiviral Resistance Working Group. Consensus on herpesvirus resistance management. 2024. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060245>.

В исследованиях in vitro продемонстрирована эффективность ИП в отношении 78% АСВ-резистентных штаммов (IC_{50} 0,8–1,2 mM), в основе которой лежит механизм восстановления экспрессии Toll-подобного рецептора 7 (TLR-7) в дендритных клетках [35, 48, 52].

Фармакоэкономический анализ подтверждает рентабельность терапии с применением ИП. Стоимость предотвращенного рецидива и годовой профилактики при использовании ИП более чем на 30% ниже по сравнению с ацикловиром, валацикловиром и фамцикловиром при ежедневном приеме (8 200 руб. / 342 евро против 9 500 руб. / 598 евро, 12 500 и 14 000 руб. соответственно)⁵ [41].

Актуальным и перспективным направлением является изучение синергичных комбинаций ИП с другими препаратами: комбинации с бривудином для лечения герпес-вирусного энцефалита, сочетанное применение с мРНК-вакцинами для усиления гуморального иммунного ответа, схема ИП в комбинации с тилороном (II фаза клинического исследования). Показано снижение вирусной нагрузки ВПГ-2 на 4,1 $\log_{10}$ по сравнению с 2,7 $\log_{10}$ при монотерапии ацикловиром ($p = 0,002$), а также снижение частоты рецидивов через 12 мес. до 11% против 34% ($p = 0,01$) [53].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение герпетической инфекции у детей требует комплексного подхода, направленного на подавление репликации вируса, купирование симптомов, снижение частоты рецидивов и профилактику осложнений. Традиционная противовирусная терапия нередко демонстрирует недостаточную эффективность, особенно при рецидивирующих формах инфекции и поражениях, вызванных резистентными штаммами герпес-вирусов. Одним из препаратов выбора при профилактике и лечении герпес-вирусных инфекций является инозин пранобекс, особенно у детей с отягощенным преморбидным фоном, а также в случаях, когда требуется комплексный противовирусный и иммуномодулирующий эффект, что подтверждено результатами клинических исследований. Дальнейшие исследования, направленные на поиск оптимальных схем применения инозина пранобекса в комплексной терапии герпетической инфекции у детей, являются перспективным направлением в педиатрии.



Поступила / Received 20.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.10.2025

Принята в печать / Accepted 13.10.2025

⁵ European Medicines Agency. Assessment report: Inosine pranobex. EMA/CHMP/123456/2019. 2019. Available at: <https://www.ema.europa.eu>.

Список литературы / References

- Chang JY, Balch C, Oh HS. Toward the Eradication of Herpes Simplex Virus: Vaccination and Beyond. *Viruses*. 2024;16(9):1476. <https://doi.org/10.3390/v16091476>.
- Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Современные подходы к профилактике частых респираторных инфекций в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2024;18(19):79–86. <https://doi.org/10.21518/ms2024-506>.
- Melnikova IM, Mizernitskiy YuL. Modern approaches to the prevention of frequent respiratory infections in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):79–86. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-506>.
- Шульженко АЕ, Зуикова ИИ, Щубелко РВ. Проблемы лечения и профилактики рецидивирующих воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей: взгляд иммунолога. *Терапевтический архив*. 2024;96(11):1076–1082. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.203033>.
- Shul'zhenko AE, Zuikova IN, Shchubelko RV. Issues of treatment and prevention of recurrent inflammatory diseases of the upper respiratory tract: An immunologist's view. A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(11):1076–1082. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.11.203033>.
- Руженцова ТА, Гарбузов АА, Каниболоцкий АА, Борисова ОЮ, Воропаева ЕА, Шушакова ЕК и др. Герпесвирусные инфекции в формировании острой и хронической патологии: обоснование необходимости своевременной терапии. *Инфекционные болезни*. 2023;21(4):64–70. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-4-64-70>.

- Ruzhentsova TA, Garbuzov AA, Kanibolotskiy AA, Borisova OYu, Voropaeva EA, Shushakova EK et al. Herpesvirus infections in the formation of acute and chronic pathology: rationale for timely therapy. *Infek. bolezni (Infectious Diseases)*. 2023;21(4):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2023-4-64-70/>
5. Савенкова МС, Балакирева ГМ, Румянцева ИГ. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(4):52–55. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/pokazaniya-i-opyt-primeneniya-inozina-pranobeksa-v-pediatricheskoj-praktike.
 - Savenkova MS, Balakireva GM, Rumyantseva IG. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):52–55. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatrica-consilium-medicum/ped2017/ped2017_4/pokazaniya-i-opyt-primeneniya-inozina-pranobeksa-v-pediatricheskoj-praktike.
 6. Савенкова МС, Балакирева ГМ, Кузнецова ЕС, Румянцева ИГ, Афанасьева АА, Савенкова АМ и др. Опыт лечения препаратом Гроприносин (Инозином пранобексом) герпесвирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2019;(4):51–57. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190750>.
 - Savenkova MS, Balakireva GM, Kuznetsova ES, Rumiantseva IG, Afanasieva AA, Savenkova AM et al. Experience of treatment with goprinosis (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2019;(4):51–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.4.190750>.
 7. Савенкова МС, Сотников ИА, Афанасьева АА, Афанасьева ЯВ, Душкин РВ. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(1):39–44. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>.
 - Savenkova MS, Sotnikov IA, Afanasieva AA, Afanasieva YaV, Dushkin RV. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44>.
 8. Wang Y, Yan X, Ai W, Jia Y, Fan C, Hu S et al. Disparities in burden of herpes simplex virus type 2 in China: systematic review, meta-analyses, and meta-regressions. *Front Immunol*. 2024;15:1369086. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1369086>.
 9. Исаков ДВ, Исаков ВА, Алексеева ЕА. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(5):76–84. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
 - Isakov DV, Isakov VA, Alekseeva EA. Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018;27(5):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2018-5-76-84>.
 10. Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Методы иммунокоррекции при частых повторных респираторных инфекциях в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2015;(14):84–88. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-84-89>.
 - Melnikova IM, Mizernitskiy YL. Methods of immune correction for recurrent respiratory infections in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):84–88. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-14-84-89>.
 11. Чудакова ТК, Михайлова ЕВ, Шведова НМ. Эффективность антивирусной терапии ОРВИ у часто болеющих детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2015;10(1):58–63. Режим доступа: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2015/tom-10-nomer-1/24352>.
 - Chudakova TK, Mikhaylova EV, Shvedova NM. Efficacy of antiviral treatment for acute respiratory viral infections in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2015;10(1):58–63. (In Russ.) Available at: <https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/voprosy-prakticheskoy-pediatrici/2015/tom-10-nomer-1/24352>.
 12. Исаков ВА, Исаков ДВ, Алексеева ЕА. Современные возможности терапии респираторных инфекций. *Клиническая фармакология и терапия*. 2017;26(5):51–56. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/sovremennyye-vozmozhnosti-terapii-respiratornyh-infektsij>.
 - Isakov VA, Isakov DV, Alekseeva EA. Current opportunities for therapy of respiratory infections. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2017;26(5):51–56. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-5/sovremennyye-vozmozhnosti-terapii-respiratornyh-infektsij>.
 13. Schalkwijk HH, Snoeck R, Andrei G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol*. 2022;206:115322. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115322>.
 14. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 Years after the Registration of Acyclovir: Do We Need New Anti-Herpetic Drugs? *Int J Mol Sci*. 2022;23(7):3431. <https://doi.org/10.3390/ijms23073431>.
 15. Birkmann A, Saunders R. Overview on the management of herpes simplex virus infections: Current therapies and future directions. *Antiviral Res*. 2025;237:106152. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2025.106152>.
 16. Сиразитдинова ВФ, Дмитриев ГА, Маннанов АМ. Герпесвирусная инфекция у детей. *Клиническая дерматология и венерология*. 2012;10(6):10–15. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/>
 - klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/6/031997-2849201262.
 - Sirazitdinova VF, Dmitriyev GA, Mannanov AM. Herpesvirus infection in children. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2012;10(6):10–15. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/>
 - klinicheskaya-dermatologiya-i-venerologiya/2012/6/031997-2849201262.
 17. Saleh D, Yarrarapu SNS, Sharma S. Herpes Simplex Type 1. 2023 Aug 28. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
 18. Иванова ОН. Особенности иммунитета у детей с герпетической инфекцией. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;(5). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910>.
 - Ivanova ON. The study of immunity in children with herpetic infection. *Modern Problems of Science and Education*. 2018;(5). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27910>.
 19. Stern L, Emanuel Z, Traves R, Willis K, Purohit SK, Samer C et al. Herpes simplex virus type 1 impairs mucosal-associated invariant T cells. *mBio*. 2025;16(5):e0388724. <https://doi.org/10.1128/mbio.03887-24>.
 20. Silva J, Pantartz CN, Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther*. 2019;36(8):1878–1905. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00995-6>.
 21. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. 2021;12(1):2670–2702. <https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1982373>.
 22. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. 2023 Sep 4. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
 23. Каушба ЭА, Антонова МВ, Дроздова ТГ, Любимцева ОА, Ханипова ЛВ, Огошкова НВ и др. Динамическая оценка реагирования иммунной системы детей разного возраста при Эпштейна – Барр вирусном инфекционном мононуклеозе. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(1):63–72. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-63-72>.
 - Kashuba EA, Antonova MV, Drozdova TG, Lyubimceva OA, Xanipova LV, Ogoshkova NV et al. Dynamic evaluation of the immune system response of children of different ages in Epstein-Barr viral infectious mononucleosis. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2020;9(1):63–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-1-63-72>.
 24. Симованьян ЭН, Денисенко ВБ, Григорян АВ. Эффективность комплексного использования инозина пранобекса и рекомбинантного интерферона-α2b при хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекции у часто болеющих детей. *Детские инфекции*. 2015;(4):31–45. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-31-45>.
 - Simovan'yan EN, Denisenko VB, Grigoryan AV. The Effectiveness of Complex Use of Inosine Pranobex and Recombinant Interferon-D2b by Chronic Epstein-Barr Virus Infection in Frequently Ill Children. *Children Infections*. 2015;(4):31–45. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2015-14-4-31-45>.
 25. Лагир ГМ, Сташкевич ЕВ, Щербицкая ЖМ, Кудрин АП. Применение Гроприносина при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. *Медицинские новости*. 2009;(14):1–2. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=230>.
 - Lagir GM, Stashkevich EV, Shcherbitskaia ZhM, Kudrin AP. Goprinosis in the treatment of infectious mononucleosis in children. *Meditsinskie Novosti*. 2009;(14):1–2. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=230>.
 26. Суханов ДС, Тимофеев ЕВ, Алексеева ЮС, Третьяков СН, Коршунова АЛ. Герпетические инфекции человека: современные подходы к этиопатогенетической терапии. *Лечащий врач*. 2025;(6):74–81. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.6.011>.
 - Suxanov DS, Timofeev EV, Alekseeva YuS, Tret'yakov SN, Korshunova AL. Herpetic infections in humans: modern approaches to etiopathogenetic therapy. *Lechaschi Vrach*. 2025;(6):74–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.6.011>.
 27. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Современная терапия острых респираторных вирусных инфекций и гриппа у детей: как противостоять полипрагмазии? *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(3):69–73. https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.69-73.
 - Mizernitskiy YuL, Melnikova IM. Modern therapy of acute respiratory viral infections and influenza in children: how to resist polypharmacy? *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(3):69–73. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/2413-8460_2018.3.69-73.
 28. Мынбаев ОА, Елисеева МЮ, Масихи КН, Манухин ИБ, Царев ВН. Гроприносин – высокоэффективный иммуностимулятор для «трудных» пациентов с нарушениями в иммунной системе. *Трудный пациент*. 2009;(8-9):5–12. Режим доступа: https://web.archive.org/web/20130522015620/http://www.t-patient.ru/archive/tp8-9-09/tp8-9-09_601.html.
 - Mynbaev OA, Eliseeva MYu, Masikhi KN, Manukhin IB, Tsarev VN. Goprinosis is beneficial immune stimulating agent in immunocompromised patient. *Tрудnyi Patsient*. 2009;(8-9):5–12. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20130522015620/http://www.t-patient.ru/archive/tp8-9-09/tp8-9-09_601.html.
 29. Мелехина ЕВ, Преображенская ДВ, Музыка АД, Солдатова ЕЮ, Горелов АВ. Рецидивирующие респираторные заболевания и активные герпесвирусные инфекции у детей: проблемы и варианты их решения. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(11):704–712. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-11-2>.

- Melekhina EV, Preobrazhenskaya DV, Music AD, Soldatova IM, Gorelov AV. Recurrent respiratory diseases and active herpesvirus infections in children: problems and solutions. breast cancer. *RMJ. Medical Review*. 2023;7(11): 704–712. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2023-7-11-2>.
30. Lee H, Davoudi J, Vistoso A, Khalifeh M, Sedghizadeh P. Reactivated herpes gingivostomatitis with secondary herpes-associated erythema multiforme and oral candidiasis post-COVID infection: A case report. *Clin Case Rep*. 2023;11:e7175. <https://doi.org/10.1002/ccr3.7175>.
 31. Yan M, Xiao LY, Gosau M, Friedrich RE, Smeets R, Fu LL et al. The causal association between COVID-19 and herpes simplex virus: a Mendelian randomization study. *Front Immunol*. 2023;14:1281292. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1281292>.
 32. Веретенникова МА. Современная фармакотерапия герпеса с использованием различных лекарственных форм. *Фундаментальные исследования*. 2014;(8-7):1630–1634. Режим доступа: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35266>.
 - Veretennikova MA. Current treatment of herpes with using different pharmaceutical forms. *Fundamental Research*. 2014;(8-7):1630–1634. (In Russ.) Available at: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35266>.
 33. Sharma D, Sharma S, Akojwar N, Dondulkar A, Yenorkar N, Pandita D et al. An Insight into Current Treatment Strategies, Their Limitations, and Ongoing Developments in Vaccine Technologies against Herpes Simplex Infections. *Vaccines*. 2023;11(2):206. <https://doi.org/10.3390/vaccines11020206>.
 34. Gordon P, Brown ER. The antiviral activity of Isoprinosisine. *Can J Microbiol*. 1972;18:1463–1470. <https://doi.org/10.1139/m72-224>.
 35. Lasek W, Janyst M, Wolny R, Zapala Ł, Bocian K, Drela N. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm*. 2015;65(2):171–180. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0015>.
 36. Сергиенко ЕН. Применение Гропринозина в педиатрической практике: обзор литературы. *Медицинские новости*. 2016;(9):37–40. Режим доступа: <https://elibrary.ru/wmgubd>.
 - Serhiyenko EN. Application Groprinosin in pediatric practice: a review of the literature. *Meditsinskie Novosti*. 2016;(9):37–40. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/wmgubd>.
 37. Майоров РВ, Гетманов СД, Малышева ЕА. Сравнение эффективности противовирусных препаратов для лечения вируса Эпштейна – Барр у часто болеющих детей школьного возраста. *Врач-аспирант*. 2016;2(1):140–145. Режим доступа: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16057>.
 - Maurov RV, Getmanov SD, Malysheva EA. Comparative analysis of the efficacy of antiviral drugs to treat Epstein-Barr virus in frequently ill school-aged children. *Postgraduate Doctor*. 2016;2(1):140–145. (In Russ.) Available at: <https://vrach-aspirant.ru/articles/pediatrics/16057>.
 38. Панасенко ЛМ, Краснова ЕИ, Карцева ТВ, Нефедова ЖВ, Извекова ИЯ. Эпштейна – Барр вирусная инфекция у детей: клиническая характеристика, современные аспекты диагностики, дифференцированный подход к лечению. *Лечащий врач*. 2019;(4):24–28. <https://doi.org/10.26295/OS.2019.42.15.006>.
 - Panasenko LM, Krasnova E, Karceva TV, Nefedova ZhV, Izvekova IYa. Epstein – Barr viral infection in children: clinical characteristic, modern aspects of diagnostics, differentiated approach to treatment. *Lechaschi Vrach*. 2019;(4):24–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.26295/OS.2019.42.15.006>.
 39. Чудакова ТК. Инозин пранобекс в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;(2):24–27. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/inozin-pranobeks-v-terapii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-u-detey/viewer>.
 - Chudakova TK. Inosine pranobex in therapy of acute respiratory viral infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(2):24–27. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/inozin-pranobeks-v-terapii-ostryh-respiratornyh-virusnyh-infektsiy-u-detey/viewer>.
 40. Beran J, Spajdel M, Sliva J. Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*. 2021;13(11):2246. <https://doi.org/10.3390/v13112246>.
 41. Kowalska A. Comparative study of inosine pranobex and famciclovir in herpes simplex keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2341–2348. <https://doi.org/10.2147/ophth.s267891>.
 42. Сичинава ИВ. Применение Изопринозина в комплексном лечении острых респираторных вирусных инфекций в педиатрической практике. *РМЖ*. 2015;(22):1314–1316. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Primenenie_Izoprinozina_v_kompleksnom_lecheniiostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciyv_pediatricheskoy_praktike.
 - Sichinava IV. Isoprinosisine in the combination treatment of acute respiratory viral infections in pediatric practice. *RMJ*. 2015;(22):1314–1316. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatrics/Primenenie_Izoprinozina_v_kompleksnom_lecheniiostryh_respiratornyh_virusnyh_infekciyv_pediatricheskoy_praktike.
 43. Петрова ТИ, Андреева НП, Леженина СВ, Шутова ЕО, Андреева ЛВ. Возможности иммунотропной терапии часто болеющего ребенка в практике врача педиатра. В: Ксемебаев СС (ред.) *Здоровье человека в XXI веке: материалы 8-й Российской научно-практической конференции с международным участием, Казань, 31 марта – 1 апреля 2016 г.* Казань: Бриг; 2016. С. 480–483.
 44. Бабаченко ИВ. Эффективность инозина пранобекса в лечении и профилактике инфекционных заболеваний (системный обзор). *Журнал инфектологии*. 2023;15(4):42–53. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53>.
 - Babachenko IV. Effectiveness of inosine pranobex in the treatment and prevention of infectious diseases (system review). *Jurnal Infekologii*. 2023;15(4):42–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-4-42-53>.
 45. Черненко ЮВ, Курмачева НА, Лобанов МЕ, Гуменюк ОИ, Паньшина ЕВ, Гасанова СК и др. Клиническая эффективность инозина пранобекса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. *РМЖ. Мать и дитя*. 2025;8(2):142–148. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2025-8-2-8>.
 - Chernenkov YuV, Kurmacheva NA, Lobanov ME, Gumenyuk OI, Panshina EV, Gasanova SK et al. Clinical efficacy of inosine pranobex in children with acute respiratory viral infections of the upper respiratory tract. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2025;8(2):142–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2025-8-2-8>.
 46. Акулич НФ, Кривенко НА, Хныков АМ, Семенов ВМ, Дмитраченко ТИ. Опыт применения Гропринозина при лечении социально значимых вирусных инфекций. *Медицинские новости*. 2009;(6):51–53. Режим доступа: <https://web.archive.org/web/20210512205139/https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=220>.
 - Akulich NF, Krivenko NA, Khnykov AM, Semyonov VM, Dmitrachenko TI. Experience in the treatment of socially significant viral infections with Groprinosin. *Meditsinskie Novosti*. 2009;(6):51–53. (In Russ.) Available at: <https://web.archive.org/web/20210512205139/https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=220>.
 47. Маркова ТП. Применение изопринозина для профилактики повторных респираторных инфекций у часто болеющих детей. *Фарматека*. 2009;(5):49–52. Режим доступа: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7459>.
 - Markova TP. Isoprinosisine Use For the prophylaxis of recurrent respiratory infections in frequently ill children. *Farimateka*. 2009;(5):49–52. (In Russ.) Available at: <https://pharmateka.ru/ru/archive/article/7459>.
 48. Majewska A, Lasek W, Janyst M, Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon-α. *Acta Pol Pharm*. 2016;73(3):637–644. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27476281>.
 49. Латышева ТВ, Павлова КС. Сравнительная оценка эффективности Гропринозина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016;26(4):36–40. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-groprinosina-i-obshheprinyatoy-terapii-u-patsientov-chasto-i-dlitelno-boleyushih-respiratornymi-virusnymi-zabolevaniyami.pdf>.
 - Latysheva TV, Pavlova KS. Comparative study of inosine pranobex and standard treatment in patients with frequent and prolonged respiratory viral infections. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2016;26(4):36–40. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/files/articles/sravnitel'naya-otsenka-effektivnosti-groprinosina-i-obshheprinyatoy-terapii-u-patsientov-chasto-i-dlitelno-boleyushih-respiratornymi-virusnymi-zabolevaniyami.pdf>.
 50. Назарова НМ, Аттеева ДИ, Довлетханова ЭР, Прилепская ВН. Генитальные вирусные инфекции в клинической практике: эффективность комплексной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(13):166–171. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-13-166-171>.
 - Nazarova NM, Attoeva DI, Dovletkhanova ER, Prilepская VN. Genital viral infections in clinical practice: effectiveness of complex treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(13):166–171. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X2019-13-166-171>.
 51. Германенко ИГ. Ветряная оспа: новые подходы в лечении «старых» детских инфекций. *Медицинские новости*. 2009;(2):15–17. Режим доступа: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=215>.
 - Germanenko IG. Chickenpox: new approaches to treating “old” children’s infections. *Meditsinskie Novosti*. 2009;(2):15–17. (In Russ.) Available at: <https://www.mednovosti.by/Journal.aspx?id=215>.
 52. Sinha D, Yaugel-Novoa M, Waeckel L, Paul S, Longet S. Unmasking the potential of secretory IgA and its pivotal role in protection from respiratory viruses. *Antiviral Res*. 2024;223:105823. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2024.105823>.
 53. Kundu N, Kumar A, Corona C, Chen Y, Seth S, Karuppagounder SS, Ratan RR. A STING agonist preconditions against ischaemic stroke via an adaptive antiviral Type 1 interferon response. *Brain Commun*. 2022;4(3):fcac133. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac133>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Мельникова, Н.Л. Доровская

Написание текста – И.М. Мельникова, Н.Л. Доровская

Обзор литературы – Н.Л. Доровская, И.М. Мельникова, Ю.Л. Мизерницкий

Редактирование – Н.Л. Доровская, Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.Л. Доровская, Ю.Л. Мизерницкий, И.М. Мельникова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina M. Melnikova, Nelly L. Dorovskaya

Text development – Irina M. Melnikova, Nelly L. Dorovskaya

Literature review – Nelly L. Dorovskaya, Irina M. Melnikova, Yury L. Mizernitskiy

Editing – Nelly L. Dorovskaya, Yury L. Mizernitskiy, Irina M. Melnikova

Approval of the final version of the article – Nelly L. Dorovskaya, Yury L. Mizernitskiy, Irina M. Melnikova

Информация об авторах:

Доровская Нелли Леонидовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150066, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; nelli-k@mail.ru

Мельникова Ирина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии №1, Ярославский государственный медицинский университет; 150066, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; imyar@mail.ru

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

Information about the authors:

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

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

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

Постковидный синдром в практике педиатра

Д.М. Гадельшина^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9202-7459>, Dr_Danija@mail.ru

О.В. Борисова¹, <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>, o.v.borisova@samsmu.ru

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Пестравская центральная районная больница; 446160, Россия, Самарская обл., Пестравский район, с. Пестравка, ул. Крайнюковская, д. 105

Резюме

Введение. Новая коронавирусная инфекция оставила неизгладимый след в истории мирового и отечественного здравоохранения. Множество исследований в настоящее время основано на стремлении определить последствия пандемии и в дальнейшем быть готовыми к возникновению подобных ситуаций.

Цель. Изучить клинико-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей с 7 до 18 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию под наблюдением врача-педиатра.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 120 детей с 7 до 18 лет, перенесших заболевание COVID-19 легкой степени в 2022 г. В рамках данного исследования были выделены 2 группы: основная (n = 29) – дети с постковидным синдромом и сравнения (n = 91) – дети без постковидного синдрома. Проведено физикальное обследование, функциональные, лабораторные и специальные методы исследования.

Результаты и обсуждение. Распространенность постковидного синдрома у детей и подростков составляет 24,17%. Клинические проявления постковидного синдрома: астенический синдром (проявлялся усталостью и/или тревожностью) – 24,14% и когнитивные нарушения (снижение памяти, успеваемости в школе) – 13,78%. Респираторные проявления (затяжной кашель) наблюдались у 17,24%, длительный субфебрилитет, не связанный с другими заболеваниями, – 10,34%, обострение хронических заболеваний, психоневрологические изменения, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, дерматологические последствия – 6,9%, почечные дисфункции и мультисистемные дисфункции – 3,45%. Средние значения IgG к антигенам SARS-CoV-2 – 6,5 МЕ/л (mix 0,72 – max 13,3), выше среднего значения в 58,6% случаев. IL-6 повышен в 7% случаев у детей, имеющих сопутствующую патологию, и 3% с постковидными проявлениями. Увеличения IL-4 и ФНО (TNF-α) не выявлено. Установлена взаимосвязь исходного состояния здоровья организма ребенка и вероятность возникновения постковидного синдрома. Все дети находились под наблюдением в течение года. Проведены дополнительные методы исследования, консультации узких специалистов. Лечение – симптоматическое, иммуномодулирующее, витаминотерапия.

Выводы. В настоящее время новая коронавирусная инфекция стала сезонным заболеванием. На основании проведенного исследования доказано, что при легком течении заболевания у детей возможно развитие постковидного синдрома. Врач-педиатр в рамках амбулаторно-поликлинического приема на этапе выздоровления может оценить риски развития постковидного синдрома у детей.

Ключевые слова: постковидный синдром, COVID-19, Long COVID-19, SARS-CoV-2, IgG, прокальцитонин, цитокиновый профиль

Для цитирования: Гадельшина ДМ, Борисова ОВ. Постковидный синдром в практике педиатра. *Медицинский совет.* 2025;19(19):72–78. <https://doi.org/10.21518/ms2025-440>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Postcovid syndrome pediatrician's practice

Danya M. Gadelshina^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-9202-7459>, Dr_Danija@mail.ru

Olga V. Borisova¹, <https://orcid.org/0000-0003-1430-6708>, o.v.borisova@samsmu.ru

¹ Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapayevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Pestravskaya Central District Hospital; 105, Krainukovskaya St., Pestravka Village, Samara Region, 446160, Russia

Abstract

Introduction. The new coronavirus infection has left an indelible mark on the history of global and national healthcare. Many studies are currently based on the desire to define the consequences of the pandemic and be prepared for similar situations in the future.

Aim. To examine clinical laboratory features of the Post-acute COVID-19 Syndrome in children aged 7 to 18 years under the medical supervision of a district pediatrician.

Materials and methods. The study involved 120 children aged 7 to 18 years who had mild COVID-19 in 2021–2022. The study was divided into 2 groups: the main group (n = 29) – children with the post-COVID syndrome and the comparison group (n = 91) – children without post-COVID syndrome. A physical examination, functional, laboratory and special methods of examination were performed.

Results and discussion. Clinical aspects of post-COVID syndrome: asthenic reaction (manifested by fatigue and/or anxiety) – 24.14% and cognitive deterioration (decreased memory and academic decline) – 13.78%. Respiratory effects (lingering cough) were observed in 17.24%, prolonged subfebrile fever not associated with other diseases – 10.34%, exacerbation of chronic

diseases, neuropsychiatric changes, cardiac disorders, dermatological consequences – 6.9%, renal dysfunctions and multi-systemic dysfunctions – 3.45%. Average values of IgG to Anti-SARS-CoV-2 is 6.5 IU/l (min 0.72 – max 13.3), above the average value in 58.6% of cases. IL-6 is elevated in 7% of cases in children with comorbidity and 3% with post-COVID manifestations. No increase in IL-4 and TNF- α was detected. A correlation between the initial health status of the child and the post-COVID syndrome probability was defined. All children were under supervision for a year. Additional examinations and consultations with specialists were conducted. The treatment is expected, immunomodulatory, vitamin therapy.

Conclusions. This research showed that children who have a light disease may suffer post-COVID syndrome. When children have a medical check pediatricians can see the risks of post-COVID syndrome in them during the recovery phase.

Keywords: post-covid syndrome, COVID-19, Long COVID-19, SARS-CoV-2, IgG, procalcitonin, cytokine profile

For citation: Gadelshina DM, Borisova OV. Postcovid syndrome pediatrician's practice. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):72–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-440>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром (ПКС), или длительный COVID (Long COVID-19), или последствия после заражения вирусом SARS-CoV-2 (PASC), определяется как хроническое заболевание, присутствующее не менее 3 мес. после заражения вирусом SARS-CoV-2 в виде непрерывного, рецидивирующего и ремитирующего или прогрессирующего заболевания, поражающего одну или несколько систем организма¹ [1–3]. Постковидный синдром был включен в Международную классификацию болезней ICD-10-CM с 1 октября 2021 г.² [2]. Клинические проявления сохраняются вследствие острого заболевания или развиваются после выздоровления, изменяются или рецидивируют в течение недель, месяцев или даже лет, а также оказывают изнуряющее воздействие на состояние здоровья и качество жизни пациентов, переболевших данной инфекцией [1]. Около 65 млн человек во всем мире имеют те или иные проявления постковидного синдрома, исходя из расчета заболеваемости 10% от 651 млн задокументированных случаев COVID-19 во всем мире [4]. Данная цифра резко занижена из-за большого количества неучтенных случаев заболевания. Было выявлено более 200 симптомов, влияющих на работу многих органов [5]. Признаки и симптомы могут быть мультисистемными и непостоянными, включают усталость, когнитивную дисфункцию, головную боль, посттравматический стресс, нарушение сна, одышку, кашель, миалгию, артралгию, аносмию, дисгевзию, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные проявления, а также специфическими, такими как сахарный диабет 2-го типа, энцефаломиелит, синдром постуральной ортостатической тахикардии и сердечно-сосудистые заболевания [6].

Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала значительное влияние на здоровье детей. По различным оценкам и исследованиям, от 10 до 30% взрослых испытывают постоянные симптомы постковидного синдрома³, распространенность данных состояний среди детей менее достоверна [7, 8]. Поскольку заболевание является

относительно новым, отсутствие общепринятых определений ПКС у детей затрудняет выявление его распространенности, поэтому исследования по изучению постковидного синдрома, влиянию перенесенного заболевания на разные слои населения, разные возрастные группы, начатые в 2020-х гг. в разных странах мира, актуальны и в настоящее время [9].

Цель – изучить клинко-лабораторные особенности постковидного синдрома у детей с 7 до 18 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию под наблюдением врача-педиатра.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ГБУЗ СО «Пестравская центральная районная больница» на базе поликлинического отделения обследованы 120 детей в возрасте от 7 до 18 лет, перенесших новую коронавирусную инфекцию в 2022 г. Средний возраст – 13,37 года (SD $\pm$ 2,59), распределение по полу составило: мальчики – 50,83%, девочки – 49,17%. Для оценки возрастных особенностей выделены 2 возрастные группы: 7–14 лет = 58,62%, 15–18 лет = 41,38%.

Наблюдение за детьми продолжалось в течение года через 3–6 мес. после перенесенного заболевания. В результате проведенного обследования выделены 2 группы. В основную группу вошло 29 детей с постковидным синдромом, группу сравнения составили 91 ребенок без постковидного синдрома.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст от 7 до 18 лет, учитывалась способность ребенка сформулировать жалобы, самостоятельно (в некоторых случаях при поддержке законного представителя) ответить на вопросы, представленные в анкетировании; перенесенная новая коронавирусная инфекция, лабораторно подтвержденная и лабораторно не подтвержденная результатом ПЦР- или ИХА-анализа на SARS-CoV2; отсутствие вакцинации от новой коронавирусной инфекции; наличие информированного добровольного согласия от законного представителя.

Всем детям проведены исследования:

- физикальное обследование: осмотр, аускультация, пальпация, перкуссия;
- инструментальная диагностика: пульсоксиметрия, электрокардиография, рентгенография органов грудной клетки;

¹ Thacker CDC Library collection. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Long COVID or Post-COVID Conditions 2023 [cited 2023 September 28, 2023]. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.

² New ICD-10-CM code for Post-COVID Conditions, following the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Effective: October 1, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/nchs/data/icd/announcement-new-icd-code-for-post-covid-condition-april-2022-final.pdf>.

³ World Health Organization 2023 data.who.int, WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard > Cases [Dashboard]. Available at: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.

■ лабораторная диагностика: общеклинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи;

■ специальные методы исследования: определение IgG, прокальцитонина, цитокинового профиля (IL-6, IL-4, ФНО- α). Определение прокальцитонина проводилось на анализаторе Roche Hitachi cobas e411. Исследование IgG к антителам SARS-CoV-2 проводилось иммуноферментным методом на анализаторе INFINITE F50. Определение цитокинового профиля проводилось методом иммуноферментного анализа тест-системами: «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-4-ИФА-БЕСТ», «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ»;

■ анкетирование родителей и детей с 15 лет для определения неврологических и когнитивных нарушений у детей. Анкета разработана нами на основании данных литературных обзоров, ранее проведенных и опубликованных исследований, а также собственных наблюдений. За основу взят протокол исследования RECOVER: исследование COVID-19 для облегчения процесса реабилитации⁴. Анкета включала в себя два блока: 1-й блок – 16 вопросов, содержащих паспортную часть и оценку неврологического статуса; 2-й – 10 вопросов, позволяющих оценить когнитивные нарушения.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием статистического пакета программ IBM SPSS Statistics (версия 27) и Excel 2016. Использовался метод сравнительного анализа, определения среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), максимальных (max) и минимальных (min) значений вариационного ряда. Парные сравнения независимых количественных показателей проводились с использованием критерия Манна – Уитни, множественные сравнения – с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Для связанных выборок применялись критерий Вилкоксона (парные сравнения) и критерий Фридмана (множественные сравнения). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проводилось в рамках научной диссертационной работы в соответствии с действующей версией Хельсинкской декларации, положениями Национального стандарта РФ ГОСТ Р 52379-2005 о Надлежащей клинической практике от 01 апреля 2006 г. и положениями Качественной клинической практики (GCP), одобрено Локальным этическим комитетом от 14.09.2022 г., протокол №253.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Самарской области количество лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию за 2022 г., – 348 897 человек, из них доля детей с 0 до 18 лет составила 14,3%, средний возраст 8,8 года ($SD \pm 1,58$)⁵. Распределение по полу составило 37,57% мальчиков и 62,43% девочек.

При анализе анамнеза жизни 120 детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию, выявлено, что отягощенный акушерский анамнез имели 22,08% детей. Сопутствующие заболевания присутствовали у 21,25% несовершеннолетних. Аллергический анамнез отягощен

в 15,41% случаев. Оценка анамнеза жизни до заболевания показала, что 23,75% детей болели частыми респираторными заболеваниями, из них в 56,56% применялась антибактериальная терапия при лечении.

В период заболевания новой коронавирусной инфекции все дети получали лечение амбулаторно под наблюдением участкового педиатра. 79,17% детей предъявляли жалобы на повышение температуры тела, 92,5% – насморк и потерю обоняния, 97,5% – боль в горле, астенический синдром (слабость, мышечная боль, повышенная утомляемость) – 77,5%, кашель – 65,8%.

Основные клинические проявления новой коронавирусной инфекции у детей в настоящем исследовании представлены на *рис. 1*. Исследование «рентгенография легких» проведено в 19,17% случаев в период заболевания.

Всем детям в период болезни проводилось исследование общеклинического анализа крови. Статистически значимых изменений в показателях крови переболевших в сравнении с референтными значениями не выявлено. Также не выявлено различий между возрастными группами детей младшего (7–14 лет) и подросткового (15–18 лет) периодов. Сравнение средних величин показателей общего анализа крови у детей в период заболевания COVID-19 в возрастных группах представлено в *таблице*.

Лечение новой коронавирусной инфекции у детей на амбулаторном этапе в 100% случаев проводилось противовирусными препаратами согласно временным методическим рекомендациям. Но в 17,5% случаев потребовалась гормональная и антибактериальная терапия. Гормональная терапия представляла собой ингаляции лекарственным препаратом (глюкокортикостероид для местного применения, раствор для ингаляций) в возрастных дозировках [10–12].

Через 3–6 мес. после выздоровления всем детям проведено анкетирование, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные и специальные исследования. Среди обследуемых пациентов 24,17% детей (абс. = 29) имели клинические проявления постковидного синдрома через 3–6 мес. после перенесенного заболевания, из них у 17 детей 7–14 лет (58,6%) и у 12 детей (41,4%) в возрасте 15–18 лет. Средний возраст составил 13,5 года (9–18 лет,

● **Рисунок 1.** Основные клинические проявления заболевания COVID-19

● **Figure 1.** Main clinical presentations of COVID-19



⁴ RECOVER: Researching COVID to Enhance Recovery. Available at: <https://newsinhealth.nih.gov/2023/04/recover-researching-covid-enhance-recovery>.

⁵ Данные отчетных форм ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области».

● **Таблица.** Сравнение средних величин показателей общего анализа крови у детей в период заболевания COVID-19 в возрастных группах (n = 120)

● **Table.** Comparative analysis of the results of complete blood count (CBC) tests in children with COVID-19 across age groups (n = 120)

Показатель		эр, 1012	Нв, г/л	Ле, 1010	гр, %	л, %	м, %	СОЗ, мм/ч	тр, 103
COVID-19	7–14 лет	4,7544	131,778	7,077	56,455	36,492	6,394	7,415	259,578
	15–18 лет	4,809	134,31	6,177	58,952	35,37	5,352	7,884	301,988

SD $\pm$ 2,83). Распределение по полу: мальчиков – 48,27%, девочек – 51,53%, что доказывает отсутствие зависимости развития постковидного синдрома от пола ребенка.

Оценивались факторы риска с возникновения постковидного синдрома у детей после перенесенной инфекции COVID-19 в сравнении с группой контроля:

■ 41,38% имеют отягощенный акушерский анамнез и семейный анамнез, $p = 0,104$;

■ 62,07% – часто болеющие респираторными заболеваниями, основной пик заболеваемости приходится на возраст с 3 до 6 лет, $p = 0,948$. У данных детей также отмечается частое назначение антибактериальной терапии, в 1,3 раза чаще, чем у детей без постковидных проявлений, $p = 0,774$;

■ 44,83% имеют отягощенный аллергический анамнез, проявляющийся в виде атопического дерматита (69%), сезонной (23%) и пищевой аллергии (8%), $p = 0,880$;

■ сопутствующие заболевания имели 72,41% детей: синдром вегетативной дисфункции – 38%, $p = 0,004$; бронхиальная астма и рецидивирующие обструктивные бронхиты – 14%, $p = 0,064$ и $p = 0,037$; ожирение – 9%, $p = 1,000$, а такие заболевания, как сахарный диабет 1-го типа, поликистоз почек, порок развития, хронический гастродуоденит, эпилепсия подросткового периода, по 5%, $p = 0,351$.

■ Клинические проявления заболевания новой коронавирусной инфекции у детей с ПКС соответствуют описанной выше клинике, значимых различий с группой контроля не выявлено.

У детей с ПКС присутствовали следующие жалобы и клинические проявления, выявленные в результате физического осмотра и анкетирования: поражение кожи – 6,9%, $p = 0,057$; выпадение волос – 6,9%, $p = 0,057$; нарушение обоняния – 6,9%, $p = 0,145$; головные боли – 24,1%, $p = 0,004$; головокружение – 3,4%, $p = 0,426$; повышение артериального давления (АД), учащенное сердцебиение – 13,8%, $p = 0,012$; гипотония – 3,4%, $p = 0,242$; затяжной кашель – 31%, $p < 0,001$; субфебрильное повышение температуры – 13,8%, $p = 0,012$; затрудненное дыхание – 17,2%, $p = 0,020$; нарушения со стороны ЖКТ – 3,4%, $p = 0,242$; изменения со стороны мочеполовой системы – 10,3%, $p = 0,13$. Симптомы объединены в основные клинические проявления постковидного синдрома (рис. 2).

Выявленные симптомы и синдромы присутствовали у детей в различной степени выраженности на момент исследования и не связаны с другими заболеваниями. Проведены лабораторные исследования, исследован уровень IgG к антителам SARS-CoV-2 и определен уровень прокальцитонина в крови.

Диагностически значимых изменений в общеклинических анализах крови и мочи не выявлено. В показателях

● **Рисунок 2.** Клинические проявления постковидного синдрома, %

● **Figure 2.** Clinical presentations of post-COVID syndrome, %



красной крови у 20,69% детей отмечено повышение уровня гемоглобина свыше 150 г/л, ранее данный показатель был в пределах нормы (120–140 г/л). У 1 ребенка с постковидными проявлениями выявлены эритроцитурия и лейкоцитурия в моче, назначено симптоматическое лечение и дополнительные обследования.

В биохимическом анализе крови у детей с постковидным синдромом отмечается повышение уровня глюкозы: в среднем 5,4 (4,9; 6), в группе сравнения данный показатель 5 (4,4; 5,3), $p = 0,003$, ОШ 95% ДИ = 2,69 (1,39; 5,13). Прокальцитонин выше нормы определялся у 10,34% детей с постковидными проявлениями (референтные значения от 0,5 до 2 нг/мл), $p = 0,339$. Через 1 мес. у данных детей проведено контрольное исследование – соответствовало норме.

Средний показатель IgG к антителам SARS-CoV-2 у всех 120 исследованных детей составил 6,5 МЕ/л (max 0,72 – min 13,3) (положительный результат свыше 1 МЕ/л). Выше среднего значения у 58,6% детей. В основной группе средний уровень IgG к антителам SARS-CoV-2 = 9,4 (3,5; 11,6), в группе сравнения = 5,8 (3; 7,9), $p = 0,049$, ОШ 95% ДИ = 1,12 (1,01; 1,25). Через год детям с постковидным синдромом повторно проводилось исследование на определение уровня IgG к антителам SARS-CoV-2. Отмечено увеличение среднего показателя в среднем на

8,3 МЕ/л (1,16–14,1) при ослаблении клинической картины постковидных проявлений. В данном случае можно говорить о взаимосвязи уровня IgG к антителам SARS-CoV-2 и клинических проявлений постковидного синдрома.

Патологические изменения при проведении электрокардиографии (ЭКГ) выявлены у 10,3% детей из основной группы, $p = 0,013$. В группе сравнения результаты ЭКГ соответствовали возрастной норме.

Несовершеннолетним с ПКС определены IL-6, ФНО- α (TNF- α), оказывающие противовоспалительное и иммунорегуляторное действие, а также IL-4, влияющие на стимуляцию дифференцировки, пролиферации и функциональных свойств различных типов лимфоцитов, дендритных клеток, натуральных киллеров, макрофагов. В результате 6,8% несовершеннолетних, имеющих сопутствующую патологию (СД1, рак щитовидной железы, выявленный через 6 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции), демонстрировали показатели IL-6 свыше 300 МЕ/мл, $p = 0,789$. Увеличение IL-4 свыше 100 пг/мл и TNF- α свыше 5 пг/мл отмечено у 3,4% с постковидными проявлениями без сопутствующей патологии, $p = 0,000$. Полученные результаты свидетельствуют о взаимосвязи между уровнем отдельных показателей цитокинового профиля и клиническими проявлениями постковидного синдрома.

Пациентам с ПКС проведено в 100% амбулаторное лечение противовирусными препаратами. 55,2% несовершеннолетних с проявлениями ПКС получали антибактериальную терапию, у детей без ПКС – 20,9%, $p = 0,011$, ОШ 95% ДИ = 3,1; 1,27–7,49. Гормональные препараты для проведения дестенозирующей терапии у детей в основной группе применялись в 75,9% случаев, в группе сравнения – 16,5%, $p = 0,043$, ОШ 95% ДИ = 1,61; 0,58–4,45. Таким образом, несмотря на амбулаторное лечение и легкое течение, детям с ПКС в 2,6 раза чаще назначалась антибактериальная и 4,6 раза – гормональная терапия по сравнению с группой контроля.

Рентгенография легких – диагностическое исследование для исключения развития вирусной пневмонии в острый период COVID-19 проводилось в 65,5% (абс. – 19) случаев детям с постковидным синдромом, $p < 0,001$, ОШ 95% ДИ = 7,46; 2,41–23,03.

Все дети с ПКС находились под наблюдением врача-педиатра в течение года. Проведены дополнительные методы исследования: эхокардиография, холтеровское мониторирование, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и мочевыделительной системы, электроэнцефалограмма головного мозга, кожные пробы. Консультации узких специалистов: пульмонолога, кардиолога, невролога, иммунолога-аллерголога, нефролога, дерматолога. Лечение – симптоматическое, иммуномодулирующее, витаминотерапия. Патогенетическая терапия не действовала. Дети с ПКС не вакцинировались против новой коронавирусной инфекции.

В результате исследования выявлены следующие факторы риска развития постковидного синдрома: наличие сопутствующих заболеваний, применение антибактериальной и гормональной терапии во время заболевания, проведение рентгенографии в острый период, повышение

глюкозы крови, изменения на электрокардиограмме. Проведен однофакторный и многофакторный регрессионный анализ. Разработана прогностическая модель вероятности риска развития постковидного синдрома у детей с легким течением COVID-19, получавших лечение на амбулаторном этапе.

Для врачей-педиатров разработана программа ЭВМ «Оценка факторов риска развития постковидного синдрома у детей, перенесших легкую форму COVID-19», которая включает проведение анкетирования на выявление симптомов ПКС и оценку факторов риска развития постковидного синдрома у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию под наблюдением участкового педиатра⁶.

На основании проведенного исследования разработан и внедрен в практику в ГБУЗ СО «Пестравская центральная районная больница» план ведения детей после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Диагностика постковидного синдрома проводится в 2 этапа.

1-й – определение факторов риска развития ПКС и проведение анкетирования через месяц после выздоровления:

■ 1. Выздоровление: сбор анамнеза ребенка с выявлением факторов риска развития ПКС. Врачи-педиатры на участке формируют списки приоритетных группы пациентов для первичного приглашения после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

2. Через 1 мес.: проводится анкетирование с использованием разработанной анкеты на выявление неврологических и когнитивных нарушений; оценка жалоб; физикальный осмотр; проведение лабораторного (глюкоза крови, общий анализ крови, общий анализ мочи) и функционального (ЭКГ) исследований.

2-й – при наличии и отсутствии патологии:

IIa – у детей с наличием жалоб и клинической картины – проведение консультаций врачей-специалистов, назначение дополнительных методов обследования для исключения сопутствующей патологии.

IIб – патология не выявлена – через 3 мес. повторный осмотр несовершеннолетних, имеющих факторы риска развития постковидного синдрома.

Диспансерное наблюдение за детьми с перенесенной новой коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе 6 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время перенесенный COVID-19 и постковидный синдром является одной из актуальных проблем педиатрии [10, 13]. В проведенном исследовании у детей старше 7 лет и подростков COVID-19 на амбулаторном лечении проявлялся типичными клиническими признаками: повышением температуры тела, сухим кашлем, общей слабостью, что согласуется с литературными данными [14–17]. Клиническое течение новой коронавирусной инфекции легкой степени у детей чаще проявляется поражением верхних дыхательных путей, реже затронуты другие органы и системы, что подтверждается многими исследованиями [18, 19].

⁶ Режим доступа: <https://dr-infections.ru/anketa-factory-riska>.

Нами показано, что клинические проявления постковидного синдрома у детей многообразны и затрагивают различные органы и системы организма, что было описано ранее [10, 20, 21]. В отличие от взрослых постковидный синдром у детей встречается реже [22]. В результате исследования выявлено, что на вероятность появления симптомов ПКС у детей влияют течение COVID-19 и сопутствующие заболевания; наши данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [10, 23]. Применение антибактериальной и гормональной терапии во время острого периода новой коронавирусной инфекции является одним из факторов риска развития ПКС, данный факт описан в литературе [24, 25].

Лабораторные данные, свидетельствующие об острой инфекции COVID-19, не являются прогностическими факторами риска развития ПКС. Однако в проведенном исследовании у детей с ПКС зарегистрировано повышение уровня глюкозы в крови, что было описано в литературных источниках [26].

Установлена взаимосвязь между клинической картиной и уровнем IgG к вирусу SARS-CoV-2, что может применяться в дальнейшей работе специалистов, данный факт приведен в исследованиях постковидного синдрома у взрослых [27].

Единого диагностического протокола выявления постковидного синдрома у детей не существует. Врач-педиатр анализирует симптоматику, исключает другие распространенные патологии у детей. Специфического лечения постковидного синдрома не существует [28]. Как правило, терапия направлена на облегчение и купирование

симптомов. Подход к лечению индивидуален в зависимости от симптомов и состояния пациента.

На основании полученных данных разработан и на базе проведения исследования внедрен в практику врача-педиатра план наблюдения детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Мы предлагаем длительность наблюдения за детьми с постковидным синдромом от 3 мес. до 1 года, что позволит своевременно выявлять и предотвратить возможные нарушения здоровья ребенка.

ВЫВОДЫ

В настоящее время новая коронавирусная инфекция стала сезонным заболеванием. На основании проведенного исследования доказано, что при легком течении заболевания у детей возможно развитие постковидного синдрома. Исследование проводилось в пределах реальной клинической практики, включало в себя амбулаторную группу пациентов. Врач-педиатр в рамках амбулаторно-поликлинического приема на этапе выздоровления может оценить риски развития постковидного синдрома у детей, используя доступные методы исследования. Дальнейшее наблюдение за детьми с установленными факторами риска позволит своевременно назначить дополнительные диагностические исследования и начать симптоматическую терапию.



Поступила / Received 15.01.2025

Поступила после рецензирования / Revised 03.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Список литературы / References

- Ely EW, Brown LM, Fineberg HV; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid Defined. *N Engl J Med*. 2024;391(18):1746–1753. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2408466>.
- Gross RS, Thaweethai T, Rosenzweig EB, Chan J, Chibnik LB, Cicek MS et al. Researching COVID to enhance recovery (RECOVER) pediatric study protocol: Rationale, objectives and design. *PLoS ONE*. 2024;19(5):e0285635. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0285635>.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
- Ballering AV, van Zon SKR, Hartman TCO, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10350):452–461. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01214-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01214-4).
- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>.
- Arango-Ibanez JP, Córdoba-Melo BD, Gutiérrez Posso JM, Barbosa-Rengifo MM, Herrera CJ, Quintana Da Silva MA et al. Long COVID Clusters of Symptoms Persist beyond Two Years after Infection: Insights from the CARDIO COVID 20-21 Registry. *Viruses*. 2024;16(7):1028. <https://doi.org/10.3390/v16071028>.
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How Common is Long COVID in Children and Adolescents? *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(12):e482–e487. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003328>.
- Kompaniyets L, Bull-Ottersen L, Boehmer TK, Baca S, Alvarez P, Hong K et al. Post-COVID-19 Symptoms and Conditions Among Children and Adolescents – United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31):993–999. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7131a3>.
- Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):253–262. <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>.
- Авдеев СН, Адамьян ЛВ, Алексеева ЕИ, Багненко СФ, Баранов АА, Баранова НН и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19: временные методические рекомендации. 2025. Режим доступа: https://storage.consultant.ru/site20/202506/19/minzdrav_190625_508.pdf.
- Александрович ЮС, Алексеева ЕИ, Бакрадзе МД, Баранов АА, Батышева ТТ, Вашакмадзе НД и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. 2020. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_дети_COVID-19_v2.pdf.
- Кривопапов АА, Карнеева ОВ, Ким ИА, Ткачук ИВ, Романенко СГ, Осипенко ЕВ и др. Острый ларингит: клинические рекомендации. 2024. Режим доступа: <https://diseases.medelement.com/disease/острый-ларингит-кр-рф-2024/18283>.
- Балыкова ЛА, Ширманкина МВ, Владимиров ДО, Науменко ЕИ, Самошкина ЕС, Чернышова РА. Постковидный синдром у детей и подростков: обзор литературы и описание клинического наблюдения. *РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(4):366–372. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>.
- Balykova LA, Shirmankina MV, Vladimirov DO, Naumenko EI, Samoshkina ES, Chernyshova RA. Post-COVID syndrome in children and adolescents: a literature review and clinical case. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(4):366–372. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2022-5-4-366-372>.
- Кирюткина АП, Мигачева НБ, Каганова ТИ, Бурмистров ВВ, Гинзбург АС. Возрастной аспект течения новой коронавирусной инфекции в остром и постковидном периоде у детей. *Медицинский вестник Юга России*. 2024;15(2):90–100. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-2-90-100>.
- Kiryutkina AP, Migacheva NB, Kaganova TI, Burmistrov VV, Ginzburg AS. Age aspect of the course of new coronavirus infection in the acute and post-Covid in children. *Medical Herald of the South of Russia*. 2024;15(2):90–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2024-15-2-90-100>.

15. Юн ВЭ, Ермолаева ЮА, Самойлова ЮГ, Олейник ОА. Новая коронавирусная инфекция: особенности течения у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022;3(1):361. Режим доступа: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/521>.
Yun VE, Ermolaeva YuA, Samoylova YuG, Oleynik OA. New coronavirus infection: clinical features in children. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):361. (In Russ.) Available at: <https://www.rospej.ru/jour/article/view/521>.
16. Александрович ЮС, Алексеева ЕИ, Бахрадзе МД, Баранов АА, Батышева ТТ, Вашакмадзе НД и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(3):187–212. <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
Alexandrovich YS, Alekseeva EI, Bakradze MD, Baranov AA, Batysheva TT, Vashakmadze ND et al. Clinical Features and Management of the Disease Caused by New Coronavirus Infection (COVID-19) in Children. Version 2. *Pediatric Pharmacology*. 2020;17(3):187–212. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>.
17. Малых АЛ, Ибрагимов БА, Малых ДА, Качагин АА. Современные особенности течения новой коронавирусной инфекции у детей и подростков. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(2):88. <https://doi.org/10.17513/spno.31545>.
Malykh AL, Ibragimov BA, Malykh DA, Kachagin AA. Modern features of the course of a new coronavirus infection in children and adolescents. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(2):88. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.31545>.
18. Шакмаева МА, Чернова ТМ, Тимченко ВН, Начинкина ТА, Тетюшин КВ, Каплина ТА и др. Особенности новой коронавирусной инфекции у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021;20(2):5–9. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>.
Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, Nachinkina TA, Tetyushin KV, Kaplina TA et al. Features of a new Coronavirus infection in children of different ages. *Children's Infections*. 2021;20(2):5–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9>.
19. Padua-Zamora AP, Rey KLR, Tan-Lim CSC, Gregorio GEV. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Med Philipp*. 2024;58(7):54–72. <https://doi.org/10.47895/amp.v58i7.7054>.
20. Захарова ИН, Османов ИМ, Творогова ТМ, Бережная ИВ, Махаева АВ. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(1):8–14. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201515>.
Zakharova IN, Osmanov IM, Tvorogova TM, Berezhnaya IV, Makhaeva AV. Post-covid syndrome in children in rare cases of COVID-19. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(1):8–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.1.201515>.
21. Соколовская ТА. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(6):2. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-2>.
Sokolovskaya TA. Post-COVID syndrome in children: an analytical review. *Social Aspects of Population Health*. 2022;68(6):2. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-6-2>.
22. Баймухамбетова ДВ, Горина АО, Румянцев МА, Шихалева АА, Эль-Тарави ЯА, Бондаренко ЕД и др. Постковидное состояние у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021;31(5):562–570. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
Baimukhambetova DV, Gorina AO, Rumyantsev MA, Shikhaleva AA, El-Taravi YA, Bondarenko ED et al. Post-COVID condition in adults and children. *Pulmonologiya*. 2021;31(5):562–570. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570>.
23. Pazukhina E, Rumyantsev M, Baimukhambetova D, Bondarenko E, Markina N, El-Taravi Y et al.; Sechenov StopCOVID Research Team. Event rates and incidence of post-COVID-19 condition in hospitalised SARS-CoV-2 positive children and young people and controls across different pandemic waves: exposure-stratified prospective cohort study in Moscow (StopCOVID). *BMC Med*. 2024;22(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12916-023-03221-x>.
24. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763–772. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0).
25. Camporesi A, Morello R, La Rocca A, Zampino G, Vezzulli F, Munblit D et al. Characteristics and predictors of Long Covid in children: a 3-year prospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2024;76:102815. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102815>.
26. Исаева ЕП, Зайцева ОВ, Локшина ЭЭ, Зайцева СВ, Муртазаева ОА, Окороков ПЛ, Зябкин ИВ. Состояние углеводного и липидного обмена у детей после перенесенной коронавирусной инфекции. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2022;(3):244–248. <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201814>.
Isaeva EP, Zaytseva OV, Lokshina EE, Zaytseva SV, Murtazaeva OA, Okorokov PL, Zybkin IV. Carbohydrate and lipid metabolism in children after coronavirus disease: Observational study. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2022;(3):244–248. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2022.3.201814>.
27. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun*. 2022;13(1):446. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27797-1>.
28. Беляков НА, Симаккина ОЕ, Трофимова ТН. Природа и последствия постковидного синдрома. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2022;(1):25–31. [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).25-31](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).25-31).
Belyakov NA, Simakina OE, Trofimova TN. Nature and consequences of post-covid-19 syndrome. *Vestnik of Novgorod State University*. 2022;(1):25–31. (In Russ.) [https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1\(126\).25-31](https://doi.org/10.34680/2076-8052.2022.1(126).25-31).

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:

Гадельшина Дания Мунировна, аспирант кафедры детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, 89; врач-педиатр, врач-инфекционист, Пестравская центральная районная больница; 446160, Россия, Самарская обл., Пестравский район, с. Пестравка, ул. Крайнюковская, д. 105; dr_danija@mail.ru

Борисова Ольга Вячеславовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских инфекций, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; o.v.borisova@samsmu.ru

Information about the authors:

Danya M. Gadelshina, Postgraduate Student of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Pediatrician, Infectious Diseases Specialist, Pestravskaya Central District Hospital; 105, Krainukovskaya St., Pestravka Village, Samara Region, 446160, Russia; dr_danija@mail.ru

Olga V. Borisova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Children's Infections, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; o.v.borisova@samsmu.ru

Когда кашель надо лечить: выбор терапии

А.Р. Денисова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, Anita_D@mail.ru

В.Д. Денисова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

Е.В. Лурье³, <https://orcid.org/0000-0001-8526-6753>, elena.lourie@gmail.com

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

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1

³ Детская городская поликлиника №32; 125047, Россия, Москва, ул. Фадеева, д. 8

Резюме

Острые респираторные инфекции продолжают оставаться одной из ведущих причин обращений за медицинской помощью в педиатрической практике, создавая значительную нагрузку на систему здравоохранения и высокие социально-экономические издержки. Кашель – один из наиболее частых симптомов острых респираторных инфекций у детей, представляет собой сложный патофизиологический рефлекс, направленный на поддержание проходимости дыхательных путей за счет эвакуации слизи и инородных агентов. При инфекциях дыхательных путей у детей часто развивается бронхиальная гиперреактивность, проявляющаяся спазмом гладкой мускулатуры бронхов, отеком слизистой и гиперсекрецией мокроты, что может быть проявлением бронхообструктивного синдрома. Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильной и своевременной диагностики заболевания, которое его вызвало. Лекарственные средства для лечения кашля делятся на две основные категории: подавляющие кашель (противокашлевые) и усиливающие его (мукоактивные). В данной статье рассмотрены физиологические аспекты возникновения кашля при респираторной патологии, представлены причины развития гиперреактивности бронхов как ключевого фактора, требующего внимания при выборе тактики лечения. Особое внимание уделяется современным подходам к лечению кашля у детей на фоне острых респираторных инфекций, в т. ч. применению комбинированных мукоактивных препаратов и препаратов растительного происхождения. Такие средства оказывают многоцелевое действие: улучшают мукоцилиарный клиренс, снижают интенсивность кашля, уменьшают воспаление и облегчают симптомы. Их использование позволяет сократить полипрагмазию, минимизировать риск побочных эффектов и повысить приверженность терапии, избежать необоснованного применения антибактериальных препаратов. Представленные данные подтверждают высокую эффективность и безопасность этих препаратов у детей с инфекционными заболеваниями, сопровождающимися кашлем.

Ключевые слова: кашель, синдром бронхиальной обструкции, гиперреактивность бронхов, бромгексина гидрохлорид, гвайфенезин, сальбутамол сульфат, термопсис, корень алтея, острые респираторные инфекции

Для цитирования: Денисова АР, Денисова ВД, Лурье ЕВ. Когда кашель надо лечить: выбор терапии. *Медицинский совет.* 2025;19(19):79–84. <https://doi.org/10.21518/ms2025-470>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

When to get treatment for coughing: A choice of treatment

Anita R. Denisova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-0917-6048>, Anita_D@mail.ru

Veronika D. Denisova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-4033-6380>, veronikad_91@list.ru

Elena V. Lurie³, <https://orcid.org/0000-0001-8526-6753>, elena.lourie@gmail.com

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, 141009, Russia

³ Children's City Polyclinic No. 32; 8, Fadeev St., Moscow, 125047, Russia

Abstract

Acute respiratory infections remain one of the leading causes of pediatric department visits, which places a substantial financial burden on healthcare system and generates high socioeconomic costs. Cough, one of the most common symptoms of acute respiratory infections in children, is a complex pathophysiological reflex intended to maintain airway clearance and patency by removing secretions and foreign objects. Respiratory tract infections in children often give rise to bronchial hyperresponsiveness characterized by bronchial smooth muscle contraction, edema of the bronchial mucosa, and mucus hypersecretion, which may be a manifestation of broncho-obstructive syndrome. Effective treatment of cough depends largely on the accurate and timely diagnosis of the underlying condition. Cough medicines fall into two main categories: cough suppressants (antitussive agents) and cough clearance promoters (mucoactive agents). This article discusses the physiological aspects of cough occurrence in respiratory diseases, and presents the causes of bronchial hyperresponsiveness as a key factor requiring a sensitive attention to

choose treatment strategy. Special attention has been given to the modern approaches to the treatment of cough in children due to acute respiratory infections, including the use of combination mucoactive drugs and herbal medications. These agents have a multi-target effect: they may augment mucociliary clearance, suppress cough intensity, reduce inflammation, and alleviate symptoms. The use of such medications helps reduce polypharmacy, mitigate the risk of side effects, enhance medication adherence, and avoid unnecessary antibiotic therapy. These drugs have been shown to be highly effective and safe in children with infectious diseases associated with coughing.

Keywords: cough, bronchial obstruction syndrome, bronchial hyperreactivity, bromhexine hydrochloride, guaifenesin, salbutamol sulfate, thermopsis, marshmallow root, acute respiratory infections

For citation: Denisova AR, Denisova VD, Lurie EV. When to get treatment for coughing: A choice of treatment. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):79–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-470>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются одной из ключевых проблем общественного здравоохранения, представляя значительную медицинскую и социально-экономическую нагрузку. Высокая заболеваемость, широкий охват всех возрастных групп, риск развития осложнений и существенный экономический ущерб подчеркивают важность ОРИ как одной из приоритетных инфекционных патологий в медицинской практике [1]. Основной вклад в общую заболеваемость вносит детское население в возрасте до 17 лет, при этом наиболее высокая заболеваемость ОРИ наблюдается среди детей 1–2 лет (92 699,4 на 100 тыс. населения данной возрастной группы). Согласно данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2024 году», наибольшую экономическую значимость сохраняют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) множественной и неуточненной локализации, COVID-19, ротавирусная инфекция и грипп¹. Кроме того, в прошедших эпидемических сезонах большое количество ОРВИ было обусловлено респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), метапневмовирусом человека (МПВЧ) [2]. Особое внимание в 2024 г. привлек значительный рост заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП), связанный в т. ч. с циклическим подъемом заболеваемости ВП, вызванной *Mycoplasma pneumoniae*, которая в прошедшем эпидемическом сезоне была основным возбудителем как при спорадических случаях, так и в групповых очагах инфекции. Наиболее выраженный рост заболеваемости ВП зафиксирован среди детей. Как и в предыдущие годы, максимальная заболеваемость ВП наблюдалась в возрастной группе детей 1–2 лет².

Клиническая картина ОРИ характеризуется комбинацией следующих симптомов: повышением температуры тела, отделяемым из носа, преимущественно слизистого характера, заложенностью носа, болями или чувством першения в горле и кашлем. В зависимости от возбудителя заболевания отмечается превалирование одного из симптомов, что определяется анатомической локализацией тропных для конкретного патогена тканей. Так, тропной для

риновирусов и коронавирусов является слизистая оболочка полости носа, для реовирусов – слизистая оболочка носа и глотки, для парагриппозных вирусов – слизистая оболочка гортани, для вируса гриппа – слизистая оболочка трахеи, для респираторно-синцитиального вируса – слизистая оболочка бронхов и бронхиол, а аденовирусы локализуются в основном в лимфоидной ткани глотки и конъюнктивы [3]. Кроме того, некоторые возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, РСВ, МПВЧ) оказывают прямое действие на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов, вызывая их спазм. Как следствие, эти патогены могут провоцировать бронхиальную гиперреактивность у любого ребенка, но чаще у детей с астмией.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Одним из самых частых симптомов респираторных заболеваний у детей является кашель, представляющий собой сложный патофизиологический процесс, который развивается в ответ на воспалительный процесс в дыхательной системе и имеет защитную функцию, направленную на очищение дыхательных путей от избыточной слизи или инородных частиц. Но, несмотря на это, кашель зачастую приводит к значительному дискомфорту, нарушению сна и питания, что существенно снижает качество жизни пациентов и побуждает родителей обращаться за медицинской помощью [4].

Воспаление при ОРИ/ОРВИ возникает вследствие борьбы иммунной системы с инфекцией и приводит к отеку слизистой оболочки дыхательных путей и повреждению эпителия, повышенной выработке бронхиального секрета, нарушению мукоцилиарного клиренса, вследствие чего возникает обструкция бронхов, задержка воздуха и нарушение соотношения вентиляции и перфузии [5]. Например, при ОРВИ, вызванной РСВ, эпителиальные клетки в нижних дыхательных путях секретируют IL-6, IFN-γ, воспалительные хемокины CCL₃, CCL₅, CXCL8 и TSLP и другие медиаторы воспаления. Это способствует проникновению моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов в интерстиции, вызывая обструкцию дыхательных путей и повреждение тканей [5].

Кашель является результатом прямого действия свободных радикалов и провоспалительных цитокинов на кашлевые рецепторы респираторного тракта – запускается

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году». Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=30171.

² Там же.

стимуляция раздражающих рецепторов в бронхолегочных С-волокнах блуждающего нерва и механически чувствительных кашлевых рецепторах, передающих сигналы в кашлевой центр продолговатого мозга [6].

Гиперчувствительность кашлевых рецепторов, вызванная их раздражением в процессе кашля, может приводить к хроническому или привычному кашлю, формируя порочный цикл, аналогичный хроническому зуду: «кашель – раздражение – кашель» [6]. У детей гиперреактивность бронхов, часто развивающаяся на фоне ОРВИ, усиливает этот процесс, вызывая спазм мышечной стенки бронхов, отек слизистой оболочки и повышение секреции слизи, что может быть проявлением бронхообструктивного синдрома [4].

Однозначной связи между этиологией ОРИ/ОРВИ и риском развития бронхиальной обструкции не описано, но некоторые возбудители могут вызывать ее чаще. С РСВ связано до 70% случаев бронхитов и бронхиолитов [7]. У 42–71% детей дошкольного возраста, перенесших на первом году жизни РС-вирусный бронхиолит, отмечают повторные эпизоды бронхообструктивного синдрома (БОС) на фоне ОРИ любой этиологии [7]. Частота выявления МПВЧ у детей с острым обструктивным бронхитом – 8–16,6%. *Mycoplasma pneumoniae* – частый возбудитель бронхита, в т. ч. и обструктивного [7].

Таким образом, развитие бронхиальной обструкции при респираторных инфекциях обусловлено комплексом механизмов. К ним относятся повреждение респираторного эпителия, повышение бронхиальной гиперреактивности, усиленная секреция медиаторов воспаления [8]. Этот факт важно учитывать при выборе тактики лечения.

ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Острый кашель, как правило, связан с инфекциями верхних дыхательных путей и в большинстве случаев купируется самостоятельно [4]. Однако в случаях, когда кашель становится мучительным, нарушает сон или повседневную активность, требуется симптоматическая терапия. Патогенетически обоснованным является назначение препаратов, улучшающих дренажную функцию бронхов за счет нормализации реологических свойств бронхиального секрета и восстановления мукоцилиарного клиренса. Своевременное начало терапии позволит облегчить отделение вязкого секрета, уменьшит проявления бронхиальной обструкции и снизит вероятность микробной колонизации дыхательных путей [9].

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Эффективность лечения кашля во многом зависит от правильной и своевременной диагностики заболевания, которое его вызвало. Лекарственные средства для лечения кашля делятся на две основные группы: подавляющие кашель (противокашлевые) и усиливающие его (мукоактивные) [6]. Противокашлевые препараты применяются при сильном сухом кашле или в случаях, когда

кашель приводит к нарушению сна (например, при коклюше), при этом необходимым условием для назначения этой группы препаратов является отсутствие значимого количества мокроты, отсутствие своевременной эвакуации, которая может привести к синдрому застоя легких, особенно у маленьких детей. Мукоактивные (муколитики, мукоурегуляторы, мукокинетики, отхаркивающие и комбинированные препараты) средства, включая гвайфенезин, бромгексин, эрдостеин и гипертонический солевой раствор, используются при продуктивном кашле для разжижения и облегчения выведения мокроты [5, 6].

Одним из перспективных направлений современной мукоактивной терапии является использование комбинированных препаратов, которые одновременно воздействуют на различные аспекты воспалительного процесса и кашлевого рефлекса. Такие средства способствуют более эффективному восстановлению мукоцилиарного клиренса, устранению комплекса клинических проявлений, сокращению числа принимаемых медикаментов, снижению вероятности развития нежелательных реакций и повышению приверженности пациентов к лечению [10, 11]. Комбинированные препараты часто включают, помимо муколитиков или отхаркивающих компонентов, противокашлевые, бронхорасширяющие или антибактериальные вещества. Это обеспечивает значительные преимущества комбинированной муколитической терапии в клинической практике [12]. Эффективность и безопасность комбинированных препаратов доказана у пациентов с ОРВИ, сопровождающимися кашлем. Применение таких лекарственных средств сокращает длительность дневного и ночного кашля, а также обеспечивает более быструю нормализацию бронхиальной проходимости [13, 14].

Среди комбинированных препаратов стоит отметить препарат Бромгексод, содержащий фиксированные дозы бромгексина гидрохлорида, гвайфенезина и сальбутамола сульфата и представляющий собой эффективное средство для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с острым и хроническим бронхитом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), астматическим бронхитом и пневмонией³ [15].

Бромгексина гидрохлорид, входящий в состав препарата Бромгексод, является муколитическим средством с отхаркивающим действием. Его муколитический эффект основан на деполимеризации мукопротеинов и мукополисахаридов, что стимулирует движение ресничек и предотвращает их слипание, способствует снижению вязкости мокроты за счет увеличения выработки серозного компонента бронхиального секрета и улучшает его эвакуацию мокроты из бронхов [16, 17]. При этом отмечено, что при применении в течение недели бромгексин снижает вязкость мокроты в 50 раз по сравнению с исходным уровнем [18].

В проведенных экспериментальных работах показано, что бромгексина гидрохлорид специфически ингибирует мембранно-связанную сериновую протеазу (TMPRSS2), которая экспрессируется эпителиальными клетками

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бромгексод.
Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ec336da-e395-41c8-8a86-7186398f090f.

слизистой оболочки рото- и носоглотки [19] и участвует в обеспечении пневмотропизма и патогенности целого ряда вирусов: SARS-CoV, SARS-CoV-2, MERS-CoV, вирусов гриппа A H_1N_1 и H_7N_9 . В ряде публикаций предлагается использование бромгексина гидрохлорида для лечения инфекций, вызванных вирусами гриппа, и коронавирусных инфекций в качестве ингибитора TMPRSS2 [20, 21].

Второй компонент, входящий в состав Бромгексима⁴, – гвайфенезин, отхаркивающее средство на основе глицеринового эфира гваякола, активизирует секреторные клетки слизистой бронхов, снижает вязкость мокроты и способствует выделению жидкой части бронхиальной слизи, увеличивая объем бронхиального секрета и способствуя переходу непродуктивного кашля в продуктивный [5, 15]. Гвайфенезин имеет доказанный благоприятный профиль безопасности и переносимости у детей [22, 23].

Сальбутамол – бронхолитическое средство, является селективным агонистом бета-2-адренорецепторов. В терапевтических дозах препарат воздействует на бета-2-адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, предупреждая и/или устраняя спазм бронхов, снижая, таким образом, сопротивление в дыхательных путях и увеличивая жизненную емкость легких. Кроме того, сальбутамол стимулирует выработку бронхиального секрета, митотическую активность и восстановление реснитчатого эпителия дыхательных путей [5, 15, 24].

Таким образом, компоненты препарата Бромгексима оказывают синергичный эффект, одновременно улучшая мукоцилиарный клиренс, регулируя секрецию бронхиальной слизи и ее реологические свойства и снижая избыточный тонус бронхов.

В исследовании, проведенном S. Prabhu Shankar, было выявлено преимущество фиксированной комбинации трех активных компонентов – бромгексина, гвайфенезина и сальбутамола по сравнению с двухкомпонентной схемой бронхолитических средств, использующих различные муколитики [25]. В исследование были включены 426 пациентов с продуктивным кашлем различной этиологии. Участники были разделены на 3 группы: 1-я группа получала гвайфенезин, бромгексин и сальбутамол, 2-я группа – гвайфенезин и сальбутамол, а 3-я группа – бромгексин и сальбутамол. Лечение в каждой группе продолжалось в течение 7 дней. Эффективность терапии была оценена как высокая у 44% пациентов 1-й группы, у 15% – во 2-й группе и у 13% – в 3-й. В 1-й группе пациенты отметили более быстрое уменьшение частоты и степени выраженности приступов кашля по сравнению со 2-й и 3-й группами [25, 26]. Результаты другого исследования также подтвердили преимущество терапии фиксированной комбинацией трех компонентов при лечении заболеваний бронхолегочной системы, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой [26].

При использовании Бромгексима необходимо соблюдать оптимальный режим дозирования, индивидуально подобранный с учетом возраста и клинических

показаний, а также рекомендованную продолжительность приема. Важно внимательно отслеживать соответствие используемой лекарственной формы препарата показаниям к применению и режиму дозирования.

Препарат выпускается в двух лекарственных формах: таблетки и сироп. Рекомендуются дозировки сиропа: для взрослых и детей старше 12 лет – 10 мл 3 раза в сутки; для детей 6–12 лет – 5–10 мл 3 раза в сутки; для детей 2–6 лет – 5 мл 3 раза в сутки. Таблетки Бромгексима рекомендованы к использованию у взрослых и детей старше 6 лет 3 раза в сутки в дозах: для взрослых и детей старше 12 лет – по 1 таблетке внутрь; детям в возрасте от 6 до 12 лет – по 1/2 или 1 таблетке внутрь⁵. Препарат следует применять не более 4–5 дней, при сохранении симптомов необходима консультация врача [15].

ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

В качестве средств для терапии кашля могут использоваться и препараты растительного происхождения, обладающие противовирусным, антибактериальным, иммуностимулирующим, противовоспалительным, отхаркивающим и секретолитическим действием⁶. Современные препараты содержат строго дозированное количество действующего вещества, что обеспечивает безопасность и эффективность лечения.

Фармакологическое действие лекарственных растений определяется содержанием в них биологически активных веществ: эфирных масел, сапонинов и флавоноидов.

Стоит обратить внимание на хорошо изученное и доказавшее эффективность лекарственное растение – корень алтея. Это сапонин, обладающий бактерицидным и отхаркивающим действием, основанным на гастропульмональном мукокинетическом рефлексе, вызывающем усиление секреции слизи и эскалаторной функции мерцательного эпителия, уменьшение вязкости мокроты [27, 28]. Одним из препаратов, содержащих корень алтея, является Мукалтишка. Лекарственная форма в виде сиропа разработана с целью обеспечения возможности применения препарата у детей любого возраста. Детям до 12 лет – по 5 мл сиропа, предварительно разведенного в 1/4 стакана теплой воды, 4–5 раз в день после еды. Детям с 12 лет и взрослым – по 15 мл сиропа, предварительно разведенного в 1/2 стакана теплой воды, 4–5 раз в день после еды⁷. Длительность лечения составляет 10–15 дней.

Кроме этого, стоит отметить и комбинированные фитопрепараты для лечения кашля у детей, например препарат Термопсол, в состав которого входит натрия гидрокарбонат и термопсиса ланцетного трава⁸. Термопсис

⁵ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бромгексима. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ec336da-e395-41c8-8a86-7186398f090f.

⁶ http://who.int/iris/bitstream/handle/10665/92455/97892_445_060_97_rus.pdf.

⁷ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Мукалтишка. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f1a98722-a10a-4183-8275-ca0d0fb12253.

⁸ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Термопсол. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ef118b0-fd35-482e-8e75-94a9e6b9282d.

⁴ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бромгексима. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6ec336da-e395-41c8-8a86-7186398f090f.

содержит около 20 различных алкалоидов – цитизин, пахикарпин, термопсидин, лупоин, термопсамин, ромбифолин, анагирин, дитермамин и др. Определены также сапонины, дубильные вещества, гликозид термопсилацин, витамин С [29]. Термопсис относится к препаратам рефлекторного действия, реализующего свой эффект посредством раздражения афферентных волокон парасимпатического нерва и слизистой оболочки желудка, что рефлекторно возбуждает дыхательный центр. В результате происходит стимуляция бронхиальных желез, что, в свою очередь, способствует эвакуации мокроты [30, 31]. Натрия гидрокарбонат, входящий в состав препарата, стимулирует секрецию бронхиальных желез, способствует снижению вязкости мокроты. Кроме того, в одном из исследований была показана эффективность применения термопсиса при хроническом кашле у пациентов с «синдромом постназального затекания» (postnasal drip syndrom) слизи [30]. Препарат Термопсол показан к применению при заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудноотделяемой мокротой (трахеит, бронхит), в составе комплексной терапии. Разрешен к использованию у взрослых и детей с 12 лет: взрослым назначают по 1 таблетке 3 раза в день; детям старше 12 лет – по 1 таблетке 2–3 раза в день. Длительность терапии составляет 3–5 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор терапии кашля у детей должен основываться на его характере (сухой или продуктивный), вызвавших его причинах и степени выраженности симптомов. Острый кашель, связанный с ОРВИ, часто не требует активного лечения, но при значительном дискомфорте могут применяться противокашлевые или отхаркивающие препараты. Комбинированные препараты, такие как Бромгексомб, воздействуют на патогенетические механизмы продуктивного кашля, обеспечивая бронхолитическое, муколитическое и отхаркивающее действие. При хроническом или рецидивирующем кашле необходимо учитывать возможность развития гиперреактивности бронхов и избегать необоснованного применения антибиотиков. Препараты растительного происхождения для лечения кашля, в т. ч. и комбинированные, обычно сочетают отхаркивающий и муколитический эффекты, поэтому могут использоваться в комплексной терапии нетяжелых острых инфекций дыхательных путей у детей в амбулаторных условиях. Комплексный подход, включающий правильную диагностику и рациональный выбор терапии, позволяет эффективно управлять кашлем и улучшать качество жизни пациентов. 

Поступила / Received 16.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 09.10.2025

Принята в печать / Accepted 21.10.2025

Список литературы / References

- Грицинская ВЛ. Рекуррентные респираторные инфекции у детей. *Children's medicine of the North-West*. 2024;12(1):19–29. <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>.
- Gritinskaya VL. Recurrent respiratory infections in children. *Children's medicine of the North-West*. 2024;12(1):19–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/CmN-W.2024.36.12.002>.
- Соминина АА, Даниленко ДМ, Комиссаров АБ, Писарева ММ, Мусаева ТД, Столяров КА и др. Изменения этиологической структуры тяжелых острых респираторных вирусных инфекций у детей и взрослых под влиянием пандемии COVID-19. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(3):327–341. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532>.
- Sominina AA, Danilenko DM, Komissarov AB, Pisareva MM, Musaeva TD, Stolyarov KA et al. Changes in the etiological structure of severe acute respiratory viral infections in children and adults under the influence of the COVID-19 pandemic. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2024;101(3):327–341. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-532>.
- Денисова АР. Эффективность симптоматической терапии ОРВИ у детей. *Медицинский совет*. 2021;(1):72–77. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-72-77>.
- Denisova AR. Effectiveness of symptomatic treatment of ARI in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):72–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-72-77>.
- Marseglia GL, Manti S, Chiappini E, Brambilla I, Caffarelli C, Calvani M et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol Immunopathol*. 2021;49(2):155–169. <https://doi.org/10.15586/aiei.49i2.45>.
- Geppe NA (ред.). *Комплекс алгоритмов лекарственной терапии заболеваний дыхательных путей «Траектория кашля»*. М.: Тинко Маркетинг; 2025. 192 с.
- Clark G, Fitzgerald DA, Rubin BK. Cough medicines for children – time for a reality check. *Paediatr Respir Rev*. 2023;48:30–38. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2023.08.003>.
- Geppe NA (ред.). *Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика*. М.: МедКом-Про; 2019. 78 с.
- Захарова ИН (ред.). *Актуальные вопросы педиатрии*. М.: Ремедиум; 2021. 208 с.
- Денисова АР, Дронов ИА. Муколитический препарат ацетилцистеин в педиатрической практике: мифы и реальность. *Практика педиатра*. 2014;(6):20–25. Режим доступа: <https://medi.ru/docplus/01141220.htm.pdf>.
- Denisova AR, Dronov IA. The mucolytic drug acetylcysteine in pediatric practice: myths and reality. *Paediatric Practice*. 2014;(6):20–25. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/docplus/01141220.htm.pdf>.
- Закирова АМ, Пикуза ОИ, Волянюк ЕВ, Рашитова ЭЛ. Современные подходы к назначению муколитических и отхаркивающих препаратов в повседневной практике врача-педиатра. *Медицинский совет*. 2019;(17):122–128. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
- Zakirova AM, Pikuzha OI, Volyanyuk EV, Rashitova EK. Modern approaches to the prescription of mucolytics and expectorants in the daily pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):122–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-122-128>.
- Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
- Melnikova IM, Minernitsky YL. Individually orientated choice of mucolytic drug for coughing in a child with acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
- Мизерницкий ЮЛ, Шахназарова МД. Плюсы и минусы комбинированной муколитической терапии у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2019;64(6):114–118. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-114-118>.
- Mizernitsky YuL, Shakhnazarova MD. Advantages and disadvantages of combined mucolytic therapy in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2019;64(6):114–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-6-114-118>.
- Геппе НА, Колосова НГ, Озерская ИВ, Денисова ВД, Шаталова СИ. Кашель у детей: выбор оптимального лечения. *Доктор.Ру*. 2025;24(3):7–13. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2025-24-3-7-13>.
- Geppe NA, Kolosova NG, Ozerskaia IV, Denisova VD, Shatalina SI. Cough in children: choosing the optimal treatment. *Doktor.Ru*. 2025;24(3):7–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2025-24-3-7-13>.
- Касанаве ЕВ, Геппе НА, Хачатрян ЛГ, Асеева ЕВ, Озерская ИВ. Лечение затяжного кашля у детей – выбор комбинированной терапии. *Медицинский совет*. 2024;18(19):95–102. <https://doi.org/10.21518/ms2024-450>.
- Kasanave EV, Geppe NA, Khachatryan LG, Aseeva EV, Ozerskaia IV. Treatment of prolonged cough in children – choice of combination therapy. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-450>.

15. Бетанели ТШ, Давыдкин ИЛ, Осадчук АМ, Кривова СП, Ушмолина ОВ. Комбинированное отхаркивающее средство в лечении больных внебольничной пневмонией. *Доктор.Ру*. 2015;(3-4):50–53. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pulmonologiya/kombinirovannoe-otkharkivayushchee-sredstvo-v-lechenii-bolnykh-vnebolnichnoy-pnevmoniei>. Betaneli TSh, Davydkin IL, Osadchuk AM, Krivova SP, Ushmodina OV. Use of Combined Expectorant in Treating Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Doktor.Ru*. 2015;(3-4):50–53. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pulmonologiya/kombinirovannoe-otkharkivayushchee-sredstvo-v-lechenii-bolnykh-vnebolnichnoy-pnevmoniei>.
16. Wang Y, Zhang Y, Chen X, Xue K, Zhang T, Ren X. Evaluating the Efficacy and Safety of Bromhexine Hydrochloride Tablets in Treating Pediatric COVID-19: A Protocol for Meta-analysis and Systematic Review. *Medicine*. 2020;99(37):e22114. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000022114>.
17. 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>.
18. Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. *Кашель и его терапия у детей*. М.: Медпрактика-М; 2020.
19. Stopsack KH, Mucci LA, Antonarakis ES, Nelson PS, Kantoff PW. TMPRSS2 and COVID-19: serendipity or opportunity for intervention? *Cancer Discov*. 2020;10(6):CD-20-0451. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451>.
20. Habtemariam S, Nabavi SF, Ghavami S, Cismaru CA, Berindan-Neagoe I, Nabavi SM. Possible use of the mucolytic drug, bromhexine hydrochloride, as a prophylactic agent against SARS-CoV-2 infection based on its action on the Transmembrane Serine Protease 2. *Pharmacol Res*. 2020;157:104853. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104853>.
21. Maggio R, Corsini GU. Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacol Res*. 2020;157:104837. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104837>.
22. Dodson KM, Indeyeva YA, Ma J, Yopp MA, Tokita E, Rubin BK. The effect of oral guaifenesin on pediatric chronic rhinitis: A pilot study. *Am J Otolaryngol*. 2023;44(2):103787. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2023.103787>.
23. Drugs for cough. *Med Lett Drugs Ther*. 2018;60(1562):206–208. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625123/>.
24. Васильева ОС, Гушина ЕЕ. Аскорил в лечении заболеваний дыхательной системы: новое об известном. *ПМЖ*. 2012;(26):1344. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dykhatelynoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/. Vasilyeva OS, Gushchina EE. Ascoril in the treatment of diseases of the respiratory system: new information about the known. *RMJ*. 2012;(26):1344. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Askoril_v_lechenii_zabolevaniy_dykhatelynoy_sistemy_novoe_ob_izvestnom/.
25. Prabhu Shankar S, Chandrashekhara S, Bolmall CS, Baliga V. Efficacy, safety and tolerability of salbutamol + guaifenesin + bromhexine (Ascoril) expectorant versus expectorants containing salbutamol and either guaifenesin or bromhexine in productive cough: a randomized controlled comparative study. *J Indian Med Assoc*. 2010;108(5):313–320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21121410>.
26. Дроздов ВН, Сереброва НЮ, Воробьева ОА, Стародубцев АК, Добровольский ОВ. Современные возможности терапии респираторных заболеваний в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2018;(17):132–136. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>. Drozdov VN, Serebrova SY, Vorobyeva OA, Starodubtsev AK, Dobrovolsky OV. Current opportunities for the treatment of respiratory diseases in paediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):132–136. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-132-136>.
27. Карнеева ОВ, Рязанцев СВ, Радциг ЕЮ, Ким ИА. *Возможности клинической гомеопатии в комплексной терапии острых воспалительных заболеваний дыхательных путей*. 2017. 40 с.
28. Генне НА. *Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство*. М.: МедКом-Про; 2024. 348 с.
29. Халилова РС, Язмуратов ФА. Термopsis – лекарственное растение. *Биология и интегративная медицина*. 2018;18(1):245–249. Режим доступа: <http://integmed.uz/files/1n2018.pdf>.
30. Khalilova RS, Yazmuradov FA. Thermopsis – the herb. *Biologiya i Integrativnaya Meditsina*. 2018;18(1):245–249. (In Russ.) Available at: <http://integmed.uz/files/1n2018.pdf>.
31. Овчинников АЮ, Митюк АМ. Новые подходы к лечению кашля, обусловленного синдромом постназального затекания. *Вестник оториноларингологии*. 2013;78(6):84–86. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013622>. Ovchinnikov AYU, Mitiuk AM. The novel approaches to the treatment of cough attributable to postnasal drip syndrome. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2013;78(6):84–86. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2013/6/030042-46682013622>.
32. Горелов АВ, Орлова СН, Усенко ДВ, Пшеничная НЮ, Петров ВА, Тихонова ЕП, Поромов АА. Результаты Всероссийского многоцентрового исследования применения комбинированного препарата Коделак® Бронхо у пациентов с продуктивным кашлем. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024;13(4):139–149. <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-4-139-149>. Gorelov AV, Orlova SN, Usenko DV, Pshenichnaya NYu, Petrov VA, Tikhonova EP, Poromov AA. The results of the All-Russian multicenter study of the use of the antitussive drug Codelac® Broncho in patients with productive cough. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2024;13(4):139–149. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2024-13-4-139-149>.

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:

Денисова Анита Робертовна, д.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); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; Anita_D@mail.ru

Денисова Вероника Дмитриевна, к.м.н., врач-пульмонолог Университетской детской клинической больницы Сеченовского центра материнства и детства, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119435, Россия, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19; научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 141009, Россия, Московская обл., Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24а, стр. 1; veronikad_91@list.ru

Лурье Елена Викторовна, врач – аллерголог-иммунолог, педиатр, Детская городская поликлиника №32; 125047, Россия, Москва, ул. Фадеева, д. 8; elena.lourie@gmail.com

Information about the authors:

Anita R. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Childhood Diseases of the Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Anita_D@mail.ru

Veronika D. Denisova, Cand. Sci. (Med.), Pulmonologist, University Children's Clinical Hospital, Sechenov Center for Motherhood and Childhood, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bldg. 2, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; Research Associate, Department of Paediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 24a, Bldg. 1, Comintern St., Mytishchi, Moscow Region, 141009, Russia; veronikad_91@list.ru

Elena V. Lurie, Allergist-Immunologist, Pediatrician, Children's City Polyclinic No. 32; 8, Fadeev St., Moscow, 125047, Russia; elena.lourie@gmail.com

Амоксициллин в лечении острой оториноларингологической патологии у детей: анахронизм или современный эффективный препарат?

Д.А. Тулунов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>, tulupov-rmapo@yandex.ru

Е.П. Карпова¹, <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>, edocto@yandex.ru

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

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

Резюме

В статье представлен обзор проблемы и клинические примеры применения современных аминопенициллинов в лечении респираторной патологии верхних дыхательных путей у детей. Основной причиной острых заболеваний верхних дыхательных путей являются респираторные вирусы, однако в этиологии таких наиболее распространенных нозологических форм, как острый средний отит, острый тонзиллит и острый риносинусит, значимую роль играют и условно-патогенные бактерии, из которых наиболее часто выделяются *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*. Амоксициллин сохранил спектр активности ампициллина в отношении ключевых респираторных бактериальных патогенов. К амоксициллину, как и ко всем β-лактамам, сохраняет 100%-ную чувствительность *Streptococcus pyogenes*. На момент изобретения подавляющее большинство штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* были высокочувствительны к амоксициллину. Однако за прошедшие 40 лет уровень приобретенной резистентности к пенициллинам в целом и амоксициллину в частности увеличился. Особенно настораживает динамика роста доли резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*. Помимо проблем, связанных с ростом приобретенной резистентности к антибиотикам, практикующим врачам необходимо соблюдать существующие показания и принятые алгоритмы системной антибактериальной терапии таких распространенных состояний, как острый риносинусит и острый средний отит. В схемах системной антибактериальной терапии таких наиболее распространенных острых заболеваний верхних дыхательных путей, как острый тонзиллит, острый средний отит и острый риносинусит, использование амоксициллина в качестве препарата стартовой терапии сохраняет свою актуальность, что отмечено в действующих клинических рекомендациях. Ингибиторозащищенные формы амоксициллина по причине большего риска развития нежелательных лекарственных реакций не должны необоснованно использоваться вместо препаратов чистого амоксициллина.

Ключевые слова: амоксициллин, дети, острый средний отит, острый риносинусит, острый тонзиллит

Для цитирования: Тулунов ДА, Карпова ЕП. Амоксициллин в лечении острой оториноларингологической патологии у детей: анахронизм или современный эффективный препарат? *Медицинский совет*. 2025;19(19):86–93. <https://doi.org/10.21518/ms2025-482>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Amoxicillin in the treatment of pediatric acute otolaryngological pathology: An anachronism or a modern effective drug?

Denis A. Tulupov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6096-2082>, tulupov-rmapo@yandex.ru

Elena P. Karpova¹, <https://orcid.org/0000-0002-8292-9635>, edocto@yandex.ru

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

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

Abstract

This article presents a brief account of the problem and clinical case reports of the use of modern aminopenicillins in the treatment of upper respiratory diseases in children. Respiratory viruses are the main factor behind acute upper respiratory diseases. However, opportunistic bacteria also play a significant role in the etiology of such most common nosological entities as acute otitis media, acute tonsillitis, and acute rhinosinusitis. The most common of these are *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Streptococcus pyogenes*. Amoxicillin has kept the same spectrum of activity as ampicillin against major respiratory bacterial pathogens. *Streptococcus pyogenes* retains 100% sensitivity to amoxicillin, as it does to all β-lactams. At the time of its invention, the vast majority of *Streptococcus pneumoniae*

and *Haemophilus influenzae* strains were highly susceptible to amoxicillin. However, the level of acquired resistance to penicillin drugs in general and to amoxicillin in particular has increased over the past 40 years. The growth rates of resistant *Streptococcus pneumoniae* proportion are particularly alarming. Among the challenges associated with the growth of acquired antibiotic resistance, practicing physicians should adhere to existing indications and approved algorithms for systemic antibacterial therapy of common conditions such as acute rhinosinusitis and acute otitis media. The use of amoxicillin as a drug of initial therapy in systemic antibacterial therapy regimens for the most common acute upper respiratory diseases, such as acute tonsillitis, acute otitis media, and acute rhinosinusitis still holds relevance as noted in the current clinical guidelines. Inhibitor-protected amoxicillin should not be used unreasonably instead of pure amoxicillin due to the high risk of adverse drug reactions.

Keywords: amoxicillin, children, acute otitis media, acute rhinosinusitis, acute tonsillitis

For citation: Tulupov DA, Karpova EP. Amoxicillin in the treatment of pediatric acute otolaryngological pathology: An anachronism or a modern effective drug? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):86–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-482>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей – это состояния, в этиологии которых ключевую роль играет инфекционный фактор. Бесспорно, основной причиной данных заболеваний являются респираторные вирусы. Однако в этиологии наиболее распространенных нозологических форм острых инфекций верхних дыхательных путей (ОИВДП), таких как острый средний отит, острый тонзиллит и острый риносинусит, значимую роль играют и условно-патогенные бактерии [1–4]. И если для большинства случаев ОИВДП, ассоциированных с респираторными вирусами, характерно легкое течение заболевания и быстрое спонтанное саморазрешение, то заболевания бактериальной этиологии обычно протекают тяжелее, имеют склонность к более медленному регрессу симптомов и чаще сопровождаются тяжелыми осложнениями. Данное различие определяет и разный подход в лечении острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и ОИВДП бактериальной этиологии: лечение большинства эпизодов ОРВИ сводится к динамическому наблюдению за ребенком, обеспечению охранительного режима и проведению симптоматической терапии, тогда как ОИВДП бактериальной этиологии нередко требуют назначения этиотропной терапии, основу которой составляют антибактериальные препараты [2, 5]. На сегодняшний день лечение острого тонзиллита, легких форм острого среднего отита и легких и среднетяжелых форм острого риносинусита даже у детей в большинстве случаев проводится амбулаторно. При наличии показаний к системной антибактериальной терапии в лечении острого тонзиллита, острого среднего отита и острого риносинусита, согласно существующим российским клиническим рекомендациям, препаратами первого выбора являются современные аминопенициллины: амоксициллин и фиксированная комбинация амоксициллина с ингибитором β-лактамаз (чаще всего с клавулановой кислотой) [6–8]. Рекомендации к использованию данных антибиотиков в качестве средств стартовой терапии были определены рядом факторов:

- сохранение хорошей активности в отношении ведущих бактериальных возбудителей ОИВДП (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*);
- наличие лекарственных форм для перорального приема;
- относительно низкий риск развития тяжелых нежелательных лекарственных реакций;
- приемлемая стоимость на фармацевтическом рынке [1, 3].

При этом и амоксициллин, и его ингибиторозащищенные формы имели свои ниши применения. Чистый амоксициллин является бесспорным препаратом выбора в случае лечения единичных эпизодов острого стрептококкового тонзиллита, а также эпизодов острого среднего отита или острого риносинусита при наличии показаний к системной антибактериальной терапии у пациентов, не получавших антибактериальную терапию в течение ближайших 3 мес. Препараты амоксициллина с ингибиторами β-лактамаз используются в качестве стартовой терапии у пациентов с острым средним отитом или острым риносинуситом, не имеющих противопоказания к применению пенициллиновых антибиотиков и нуждающихся в системной антибактериальной терапии, во всех остальных случаях. В лечении стрептококкового тонзиллита ингибиторозащищенный амоксициллин рекомендован к применению только в случае рецидивирующего течения заболевания [1–4, 6–8]. Однако, несмотря на наличие уже устоявшихся алгоритмов выбора антибактериальных препаратов в лечении ОИВДП, последние годы среди практикующих врачей наметилась тенденция к игнорированию назначений препаратов чистого амоксициллина в пользу использования амоксициллина в комбинации с ингибиторами β-лактамаз (прежде всего, с клавулановой кислотой) [9–12].

СВОЙСТВА АМОКСИЦИЛЛИНА

Разработка амоксициллина началась еще в 60-х годах прошлого века научной группой под руководством профессоров Дойла (Peter Doyle) и Роллинсона (George Rollinson), а первый препарат был представлен

и запатентован в 1972 г. британской компанией Beecham Group, которая на сегодняшний день является частью глобальной биофармацевтической компании GSK [13, 14]. Амоксициллин является продуктом модификации ампициллина, которая заключается в добавлении гидроксильной группы к бензильному кольцу молекулы ампициллина. Относительно небольшое изменение в молекулярной структуре позволило добиться существенных улучшений фармакологических показателей по сравнению с разработанными ранее молекулами аминопенициллинов. По сравнению с ампициллином, у амоксициллина более чем в 2 раза улучшился показатель биодоступности при пероральном приеме: от 70% – для таблеток, покрытых пленчатой оболочкой, и капсул и до 90–95% – для диспергируемых таблеток и суспензий [15]. Также важным свойством, значительно повышающим комплаенс, по сравнению с пероральными препаратами феноксиметилпенициллина и ампициллина, является возможность приема амоксициллина независимо от приема пищи. Благодаря более длительному периоду полувыведения амоксициллина уменьшилась кратность приема препарата в течение суток до 2–3 раз, что также значительно повысило выполняемость врачебных назначений по сравнению с необходимостью 4-кратного приема ампициллина [13, 14].

При значительно улучшенных фармакокинетических свойствах амоксициллин сохранил спектр активности ампициллина в отношении ключевых респираторных бактериальных патогенов. К амоксициллину, как и ко всем β-лактамам, сохраняет 100%-ную чувствительность *Streptococcus pyogenes*. На момент изобретения к амоксициллину были высокочувствительны подавляющее большинство штаммов *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [13, 14]. Однако за прошедшие 40 лет уровень приобретенной резистентности к пенициллинам в целом и амоксициллину в частности увеличился. Особенно настораживает динамика роста доли резистентных штаммов *Streptococcus pneumoniae*, которая, по данным последних публикаций экспертов НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России, составила 29% для амоксициллина, 23% – для клиндамицина и более 40% – для 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина) и азитромицина [16]. Подобные уровни резистентности *Streptococcus pneumoniae* к основным пероральным антибиотикам, по сути, свидетельствуют об отсутствии в арсенале современного врача средств эффективной эмпирической терапии для амбулаторного лечения ОИВДП, где существенную роль играет пневмококковая инфекция. При этом практикующему врачу необходимо помнить, что механизм резистентности пневмококка к пенициллинам не преодолевается использованием препаратов, комбинированных с ингибиторами β-лактамаз. *Streptococcus pneumoniae*, как и все представители семейства *Streptococcaceae*, не способен к продукции β-лактамаз. Лекарственная устойчивость пневмококков к β-лактамам антибиотикам связана с модификацией за счет мутаций в генах, экспрессия которых определяет структуру т. н. пенициллин-связывающих белков – ферментов, отвечающих за синтез и ремоделирование

пептидогликана, основного компонента бактериальной клеточной стенки. Однако данный механизм резистентности не приводит сразу к полной невосприимчивости *Streptococcus pneumoniae* к β-лактамам антибиотикам, а отмечается постепенное снижение аффинности молекулы антибиотика к соответствующим рецепторам, которое может преодолеваться несколькими путями. Для пероральных форм β-лактамов антибиотиков, в частности для амоксициллина, основной путь – это повышение концентрации антибиотика в очаге инфекции. Высокие дозы наводят бактериальную клетку и преодолевают низкое сродство к мишени [1, 17]. Что касается резистентности *Haemophilus influenzae* к амоксициллину, то она чаще реализуется за счет выработки β-лактамаз, значительно реже – за счет модификации пенициллин-связывающих белков. С 2013 по 2018 г. в НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «СГМУ» Минздрава России был собрано и протестировано 242 штамма *Haemophilus influenzae*, резистентными к ампициллину были 12,8% штаммов. В то же время, по результатам международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в котором было изучено 279 штаммов гемофильной палочки, выделенных в РФ в 2014–2016 гг., нечувствительными к амоксициллину оказались 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов [18].

ОСОБЕННОСТИ ВЫБОРА: АМОКСИЦИЛЛИН И/ЛИ АМОКСИЦИЛЛИН КЛАВУЛАНАТ

С учетом представленной выше информации можно констатировать, что спектр активности амоксициллина в отношении основных бактериальных возбудителей ОИВДП не сильно отличается от такового у ингибиторозащищенных форм аминопенициллинов. Основное преимущество амоксициллина в комбинации с ингибитором β-лактамаз над чистым амоксициллином проявляется при лечении инфекций, вызванных штаммами *Haemophilus influenzae*, продуцирующими β-лактамазы, доля которых, по данным отечественных исследований, пока не превышает 20% от общего количества выделенных изолятов. В лечении инфекции стрептококковой этиологии препараты амоксициллина клавуланата или амоксициллина сульбактама не имеют преимуществ над чистым амоксициллином. В данном случае неэффективность амоксициллина при должном соблюдении схемы приема препарата может быть обусловлена только наличием т. н. копатогенной флоры, в роли которой обычно выступают бактерии семейств *Staphylococcaceae* или *Enterobacteriaceae*, а также *Moraxella catarrhalis*. Переводя на простой язык, *Staphylococcus aureus* или *Moraxella catarrhalis*, продуцирующие β-лактамазы более чем в 90% случаев и часто присутствующие на слизистой верхних дыхательных путей даже здоровых людей, будут защищать своими ферментами не только себя, но находящиеся рядом *Streptococcus pneumoniae* или *Streptococcus pyogenes* [1, 3, 4, 19]. Главным условием, приводящим к увеличению количества на слизистой респираторного тракта бактерий, активно продуцирующих β-лактамазы, является частое применение антимикробных

препаратов, что обычно отмечается в группе «часто болеющих детей». Поэтому в качестве показаний к применению амоксициллина клавуланата в качестве препарата стартовой терапии при амбулаторном лечении острого риносинусита и острого среднего отита относят наличие у ребенка в анамнезе:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес.;
- факт госпитализации в стационар в течение предшествующих 3 мес.;
- посещение детских дошкольных учреждений;
- регулярный контакт с детьми, посещающими детские дошкольные учреждения [1, 4].

Однако наличие ингибитора β -лактамаз в составе препарата дает не только преимущества, но и повышает риск ряда проблем. Так, по опубликованным данным, препараты амоксициллина клавуланата могут являться причиной лекарственного поражения печени [1, 20]. Также препараты амоксициллина клавуланата достоверно чаще, по сравнению с чистым амоксициллином, вызывают диспептические явления [1, 11, 12, 21]. Меньший риск развития нежелательных лекарственных реакций у амоксициллина, по сравнению с препаратами амоксициллина клавуланата, обеспечивают более высокий уровень выполняемости врачебных назначений и, как следствие, более высокий клинический эффект от проводимой терапии, что было наглядно продемонстрировано по результатам ряда последних исследований [11, 12].

АМОКСИЦИЛЛИН В РОССИЙСКИХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

На сегодняшний день, с учетом уровня чувствительности основных респираторных бактериальных патогенов ОИВДП и фармакологических свойств, амоксициллин является бесспорным препаратом стартовой терапии у пациентов со стрептококковым тонзиллитом при 2 условиях:

- отсутствие данных, свидетельствующих о наличии непереносимости пенициллинов, в анамнезе;
- нерецидивирующее течение заболевания (не более 3 эпизодов тонзиллита за последний год) [1–4, 6, 19].
- Микробиологические свойства *Streptococcus pyogenes*, обуславливающие его неспособность формировать какие-либо механизмы резистентности к β -лактамным антибиотикам, позволяют назначать амоксициллин пациентам с острым тонзиллитом в классической расчетной дозе 50 мг/кг/сут (но не более 1000 мг/сут) в 2–3 приема. У детей с массой тела более 40 кг и/или пациентов в возрасте старше 12 лет рекомендуемая суточная доза амоксициллина составляет 1–1,5 г, деленная на 2–3 приема. Стрептококковый тонзиллит имеет очень быстрый ответ на терапию амоксициллином (значительное уменьшение выраженности симптомов уже на 3–4-й прием препарата), что делает необходимым донесение информации до родителей/официальных представителей ребенка о необходимости соблюдения 10-дневного курса антибактериальной терапии для снижения риска развития системных осложнений, связанных с антигенными свойствами *Streptococcus pyogenes* [3, 4, 6, 19].

С учетом того, что в этиологии острого среднего отита и острого риносинусита главенствующая роль отводится практически в равной степени *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* – бактериям, имеющим умеренную вероятность формирования механизмов резистентности к пенициллинам, целесообразность широкого использования амоксициллина на сегодняшний день все чаще стала вызывать сомнения [3]. Однако полностью отказаться от использования амоксициллина в пользу ингибиторозащищенных пенициллинов тоже не выход из ситуации, т. к. это не решает вопроса преодоления резистентности *Streptococcus pneumoniae* и обуславливает более высокие риски развития нежелательных лекарственных реакций. Цефуроксим и цефиксим по активности в отношении *Streptococcus pneumoniae* уступают амоксициллину. Цефдиторен и цефподоксим имеют более высокий уровень аффинности к структурам пенициллин-связывающих белков, но инструкция препаратов в России ограничивает их применение возрастом в 12 лет. Также ряд экспертов прогнозируют повышение риска селекции резистентных штаммов энтеробактерий при злоупотреблении цефалоспорины 3-го поколения [3, 4]. Макролиды уступают амоксициллину по своей активности в отношении *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*. Хорошую чувствительность к клиндамицину сохраняет *Streptococcus pneumoniae*, но данный антибиотик не обладает активностью в отношении *Haemophilus influenzae* и поэтому не может быть рекомендован в качестве средства эмпирической антибактериальной терапии [1, 3, 4]. Таким образом, отсутствие внятной альтернативы амоксициллину не позволяет полностью отказаться от него при амбулаторном лечении пациентов с острым средним отитом и острым риносинуситом в ближайшей и среднесрочной перспективе. Помимо проблем, связанных с ростом приобретенной резистентности к антибиотикам, практикующим врачам необходимо соблюдать существующие показания и принятые алгоритмы системной антибактериальной терапии таких распространенных состояний, как острый риносинусит и острый средний отит. На долю острых риносинуситов бактериальной этиологии приходится лишь около 5% эпизодов среди островоспалительной патологии полости носа, и назначение антибактериальных препаратов только на факт постановки диагноза «риносинусит» несет больше отрицательных моментов, чем пользы [21, 22]. Системная антибактериальная терапия при остром риносинусите показана только в случаях:

- наличия симптомов орбитальных и внутричерепных осложнений острого риносинусита;
- наличия 3 и более клинических признаков острого бактериального синусита, к которым относят: гнойные выделения из носа или выделения в течение 3 и более дней только из одной половины носа любого характера; головная боль или ощущение давления в области лица в месте проекции верхнечелюстных или лобных пазух; лихорадка 38,0 °C и выше; вторая волна заболевания (усиление выраженности симптомов ОС после временного улучшения); лейкоцитоз в клиническом анализе крови (более $15 \times 10^9/\text{л}$);

■ диагностированной сопутствующей патологии, повышающей риск неблагоприятного течения заболевания (иммунодефицитов, генетических заболеваний, обуславливающих несостоятельность работы системы мукоцилиарного транспорта (муковисцидоз, синдромы первичной цилиарной дискинезии) и некомпенсированного сахарного диабета 1-го типа);

■ рецидивирующего течения заболевания (4 и более диагностированных эпизодов риносинусита за последний год) [7].

В этиологии острого среднего отита доля бактериальной инфекции более существенна и достигает 80–90%. Однако острый средний отит у детей – это заболевание, имеющее высокую склонность к спонтанному саморазрешению, что, как и в случае острого риносинусита, позволяет у некоторых пациентов отказаться от назначения антибиотиков при первичном осмотре в пользу симптоматического лечения и выжидательно-наблюдательной тактики. При остром среднем отите у детей системная антибактериальная терапия должна быть рекомендована только при наличии определенных показаний, к которым относят:

- наличие признаков интракраниальных и интратемпоральных осложнений;
- возраст ребенка младше 2 лет;
- наличие отореи при отсутствии клинико-анамnestических признаков наружного отита или обострения хронического гнойного среднего отита;
- сохранение симптомов острого среднего отита (боль в ухе, симптомы общей интоксикации) более 72 ч;
- рецидивирующее течение заболевания (4 и более диагностированных эпизодов риносинусита за последний год);
- клинически подтвержденная сопутствующая патология, обуславливающая более высокий риск неблагоприятного течения заболевания, к которой относят иммунодефициты, муковисцидоз, синдромы первичной цилиарной дискинезии, некомпенсированный сахарный диабет 1-го типа, синдром Дауна, врожденные аномалии развития твердого и мягкого неба;
- невозможность динамического наблюдения за пациентом [8].

Из перечисленных показаний к системной антибактериальной терапии при остром риносинусите и остром среднем отите амоксициллин не должен использоваться при осложненном течении заболевания (т. к. это пациенты в тяжелом состоянии, которые должны находиться на этапе стационарного лечения и получать парентеральную терапию антибиотиками), при рецидивирующем течении заболевания и наличии сопутствующей патологии (повышается риск носительства β -лактамаз-продуцирующей копатогенной микрофлоры) [7, 8].

С учетом расширения в последние годы географии регионов с высокой частотой выделения умеренно-резистентных и резистентных пневмококков, по нашему мнению, целесообразно вынести на обсуждение профессионального сообщества вопрос о необходимости использования в качестве стартовой терапии острого риносинусита и острого среднего отита высоких доз

амоксициллина из расчета 90 мг/кг/сут, что не противоречит обновленной инструкции препаратов амоксициллина на территории России.

Важным моментом, определяющим риск раннего повторения острого среднего отита и острого риносинусита у реконвалесцента, является продолжительность системной антибактериальной терапии. Для большинства случаев заболеваний достаточная продолжительность терапии – в течение 7 дней. Однако у детей с острым средним отитом младше 2 лет, пациентов с осложненным и рецидивирующим течением заболевания продолжительность лечения антибиотиками должна составлять 10–14 дней. Лечащим врачом также в обязательном порядке должен осуществляться контроль эффективности проводимой терапии через 48–72 ч от начала лечения [7, 8].

Клинические портреты пациентов, кому в качестве стартовой терапии целесообразно назначение препаратов амоксициллина

Для наглядности разберем несколько наиболее частых клинических ситуаций у пациентов с ОИВДП, где обосновано в качестве этиотропной терапии назначение препаратов амоксициллина.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 1

На амбулаторный прием к педиатру обратились родители с ребенком 12 лет с жалобами на боль в горле, усиливающуюся при глотании, в течение последних 4 дней. Все 4 дня сохраняется подъем температуры до субфебрильных цифр (максимальное значение – 37,6 °C), умеренное общее недомогание. Самолечение препаратами бензидamina в виде спрея дает лишь временное уменьшение боли в горле. Иного лечения не проводили. По данным анамнеза жизни: ребенок организован (посещает школу), на диспансерном учете у специалистов по поводу какой-либо врожденной или хронической патологии не состоит. Тяжелые травмы и операции у ребенка родители отрицают. Аллергоанамнез не отягощен. Из перенесенных респираторных заболеваний – острый средний отит в 4 года (лечение амбулаторно с положительным результатом), ОРВИ (по типу острого назофарингита около 2–3 эпизодов за год в течение последних лет). Антибактериальную терапию последний раз получал в лечении эпизода острого среднего отита в 4-летнем возрасте.

При осмотре ребенка: масса тела = 45 кг, температура тела (инфракрасная термометрия в области лба) = 37,2 °C; общее состояние удовлетворительное, жалобы на умеренный дискомфорт в горле при глотательных движениях. Сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Кожа чистая. Дыхание везикулярное, хрипов нет, равномерно проводится во все отделы. Частота дыхания – 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 80 уд/мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не выступает из-под реберной дуги, подмышечные и мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. Со слов ребенка, стул и мочеиспускание без особенностей. Перiorбитальная область не изменена, слизистая век и склеры – без особенностей, движение глазного яблока в полном объеме,

безболезненное. Зрение, со слов ребенка, не изменено. Форма наружного носа не изменена, по данным передней риноскопии (при помощи отоскопа) слизистая розовая, неотечная, патологического отделяемого в носовых ходах нет. Носовое дыхание свободное, обоняние, со слов ребенка, не изменено. При отоскопии патологических изменений не выявлено, проблем со слухом, со слов ребенка, нет. При фарингоскопии: тризма нет, ротоглотка симметричная. Отмечается гиперемия и умеренный отек слизистой языка и мягкого неба. Небные миндалины 2–3-й степени гипертрофии, гиперемизованы, без наложений (рис. 1). Слизистая задней стенки глотки умеренно гиперемизована, по задней стенке из носоглотки отделяемого нет. При пальпации головы и шеи отмечается умеренное увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов до 3–4 см. Лимфатические узлы мягкие, эластичные, подвижные, не спаяны с окружающими тканями, умеренно болезненны при пальпации. При фонации охриплости нет.

Оценка по шкале МакАйзека – 3 балла. Результат проведенного иммунохроматографического экспресс-исследования мазка с поверхности небных миндалин на *Streptococcus pyogenes*: тест положительный. Даны рекомендации: домашний режим; контрольный осмотр врача через 3 дня с целью оценки динамики состояния; проведение термометрии 2 раза в день; внутрь амоксициллин в форме диспергируемых таблеток по 500 мг 3 раза в день курсом на 10 дней; продолжить местную терапию препаратом бензидамина согласно инструкции в качестве симптоматического средства.

При контрольном осмотре через 3 дня: у пациента отмечается значительное улучшение самочувствия, нормализация температуры тела (на 2-й день лечения), уменьшение воспалительных изменений со стороны слизистой

ротоглотки и небных миндалин. Каких-либо признаков нежелательных лекарственных реакций не выявлено. Рекомендовано продолжить лечение. При контрольном осмотре на 11-й день от начала лечения зафиксировано выздоровление пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ 2

На прием оториноларинголога в приемное отделение экстренной оториноларингологической помощи многопрофильного стационара обратились родители с ребенком в возрасте 1 год 7 мес. с жалобами следующего характера: ребенок плачет, трогает левое ухо. Жалобы отмечаются в течение последних суток. Ребенок уже осмотрен педиатром на дому, рекомендован однократный прием ибупрофена, после которого в течение часа ребенок успокоился. Также педиатром рекомендован неотложный осмотр врачом-оториноларингологом. Из анамнеза заболевания уточнена информация, что подобная ситуация у ребенка первый раз. До появления жалоб на боль в ухе у ребенка уже в течение нескольких дней родители отмечали умеренную заложенность носа, водянистые выделения из носа в небольшом количестве. Температура тела ребенка не поднималась выше 37,0 °С. Никакого лечения, кроме орошения носа изотоническими растворами морской воды, ребенок не получал.

По данным анамнеза жизни: ребенок не организован, на диспансерном учете у специалистов по поводу какой-либо врожденной или хронической патологии не состоит. Тяжелые травмы и операции у ребенка родители отрицают. Аллергоанамнез не отягощен. Из перенесенных респираторных заболеваний – 1 эпизод ОРВИ (по типу острого назофарингита) около 3 мес. назад, лечился амбулаторно. Антибактериальную терапию никогда не получал.

При осмотре ребенка: масса тела = 14 кг, температура тела (инфракрасная термометрия в области лба) = 36,8 °С; общее состояние удовлетворительное, ребенок спокоен, реакция на осмотр адекватная, в соответствии с возрастом. Сознание ясное, менингеальных симптомов нет. Кожа чистая. Дыхание пузильное, хрипов нет, равномерно проводится во все отделы. Частота дыхания – 30 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС – 120 уд/мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, печень не выступает из-под реберной дуги, подмышечные и мезентериальные лимфатические узлы не увеличены. Со слов родителей, стул и мочеиспускание без особенностей. Периорбитальная область не изменена, слизистая век и склеры без особенностей, движение глазного яблока в полном объеме, безболезненное. Форма наружного носа не изменена, по данным передней риноскопии (при помощи отоскопа) слизистая ярко-розовая, умеренно отечная, в общих носовых ходах слизистое отделяемое. Носовое дыхание умеренно затруднено. При фарингоскопии: тризма нет, ротоглотка симметричная. Язычок и мягкое небо симметрично, без воспалительных изменений. Небные миндалины 2-й степени гипертрофии, розовые, без наложений. Слизистая задней стенки глотки умеренно гиперемизована, по

● **Рисунок 1.** Фарингоскопическая картина
● **Figure 1.** Pharyngoscopic view



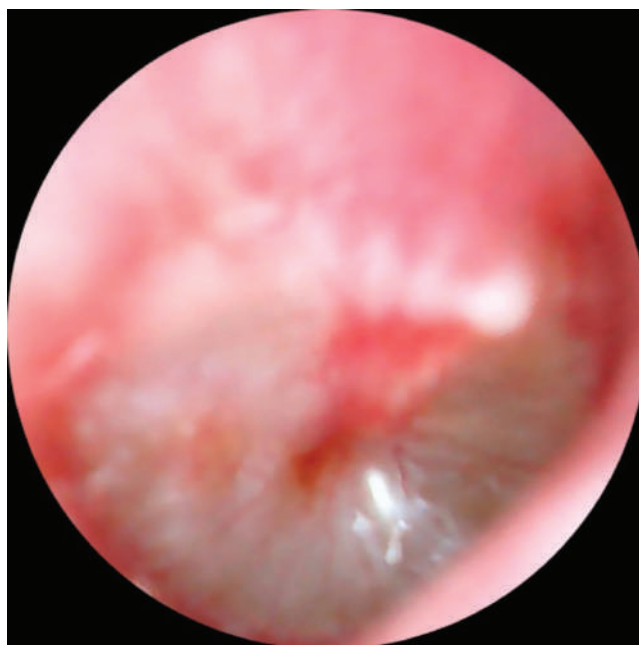
задней стенке из носоглотки отделяемого нет. При пальпации головы и шеи отмечается умеренное увеличение поднижнечелюстных лимфатических узлов до 1–2 см. Лимфатические узлы мягкие, эластичные, подвижные, не спаяны с окружающими тканями. При фонации охриплости нет. При отоскопии правого уха: околоушная область, ушная раковина не изменены, наружный слуховой проход широкий, в просвете отмечается небольшое количество серных масс мягкой консистенции, кожа наружного слухового прохода без патологических изменений. Барабанная перепонка бледно-серая, опознавательные знаки сохранены, контур четкий. По данным отоскопии левого уха: околоушная область, ушная раковина не изменены, наружный слуховой проход широкий, в просвете отмечается небольшое количество серных масс мягкой консистенции, кожа наружного слухового прохода без патологических изменений. Барабанная перепонка розовая, тусклая, отмечается умеренная прикраевая гиперемия и гиперемия в области рукоятки молоточка, выбухания не отмечается (рис. 2).

На основании данных клинического осмотра установлен диагноз: «левосторонний острый средний катаральный отит, острый назофарингит». Даны рекомендации: домашний режим; контрольный осмотр врача через 3 дня с целью оценки динамики состояния; проведение термометрии 2 раза в день; внутрь амоксициллин в форме диспергируемых таблеток по 250 мг 3 раза в день курсом на 10 дней; в нос – оксиметазолин 0,025% в виде спрея 2 раза в день курсом на 7 дней (с целью разгрузочной терапии); при повторении жалоб на ушную боль внутрь ибупрофен в форме сиропа по 125 мг на прием до 3 раз в день, при отсутствии эффекта от обезболивающих препаратов в течение 1 ч – повторная неотложная консультация оториноларинголога.

При контрольном осмотре через 3 дня: у пациента отмечается удовлетворительное состояние, признаков повторения ушной боли родители ребенка не отмечали. Каких-либо признаков нежелательных лекарственных реакций не выявлено. Рекомендовано продолжить лечение. При контрольном осмотре на 14-й день от начала лечения, с учетом отсутствия жалоб со стороны родителей ребенка, нормализации отоскопической картины и по результатам проведенной тимпанометрии (тимпанограмма типа А с двух сторон), зафиксировано выздоровление пациента.

● **Рисунок 2.** Отоскопия левого уха

● **Figure 2.** Otoscopy of the left ear



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Системная антибактериальная терапия была, есть и будет неотъемлемой и важнейшей составляющей в лечении ОИВДП. При этом практикующим врачам необходимо понимать, что при большинстве острых оториноларингологических заболеваний антибиотики назначаются не просто на факт установки диагноза, а при наличии определенных показаний. В схемах системной антибактериальной терапии таких наиболее распространенных острых заболеваний верхних дыхательных путей, как острый тонзиллит, острый средний отит и острый риносинусит, использование амоксициллина в качестве препарата стартовой терапии сохраняет свою актуальность, что отмечено в действующих клинических рекомендациях. Ингибиторозащищенные формы амоксициллина по причине большого риска развития нежелательных лекарственных реакций не должны необоснованно использоваться вместо препаратов чистого амоксициллина.



Поступила / Received 01.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 06.10.2025

Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Список литературы / References

1. Стречанский ЛС, Белоусов ЮБ, Козлов СН (ред.). *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: ОАО «Смоленский полиграфический комбинат»; 2007. 464 с. Режим доступа: <http://prah.antibiotic.ru/>.
2. Полякова АС, Бакрадзе МД, Таточенко ВК, Чашкина ИЛ. Бактериальные инфекции верхних дыхательных путей – как лечить? *Медицинский совет*. 2018;(17):94–102. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-94-102>.
3. Tulupov DA, Karpova EP. Антибактериальная терапия острых инфекций верхнего отдела дыхательных путей у детей. *Медицинский совет*. 2018;(11):58–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-11-58-62>.
4. Андреева ИВ, Стецюк ОУ, Егорова ОА. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. *РМЖ. Мать и дитя*. 2020;3(2):105–111. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2020-3-2-105-111>.
5. Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Лобзин ЮВ, Таточенко ВК, Усков АН, Куличенко ТВ и др. *Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2.

6. Дайхес НС, Баранов АА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Козлов РС, Поляков ДП и др. *Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит): клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/306_3.
7. Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Абдулкеримов ХТ, Рязанцев СВ, Карпова ЕП и др. *Острый синусит: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/313_3.
8. Карнеева ОВ, Юнусов АС, Гуров АВ, Поляков ДП, Рязанцев СВ, Генне НА и др. *Острый средний отит: клинические рекомендации*. 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/314_3.
9. Kim SH, Kim JR, Song JJ, Chae SW. Trend and patterns in the antibiotics prescription for the acute otitis media in Korean children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020;130:109789. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109789>.
10. Захаренков ИА, Рачина СА, Козлов РС, Белькова ЮА. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2022;24(3):220–225. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>. Zakharenkov IA, Rachina SA, Kozlov RS, Belkova YuA. Consumption of systemic antibiotics in the Russian Federation in 2017–2021. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2022;24(3):220–225. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.3.220-225>.
11. Bar-Yishay M, Yehoshua I, Bilitzky A, Press Y. Treatment outcomes of acute streptococcal tonsillitis according to antibiotic treatment. A retrospective analysis of 242,366 cases treated in the community. *Eur J Gen Pract*. 2022;28(1):142–149. <https://doi.org/10.1080/13814788.2022.2083105>.
12. Savage TJ, Kronman MP, Sreedhara SK, Lee SB, Oduol T, Huybrechts KF. Treatment Failure and Adverse Events After Amoxicillin-Clavulanate vs Amoxicillin for Pediatric Acute Sinusitis. *JAMA*. 2023;330(11):1064–1073. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.15503>.
13. Handsfield HH, Clark H, Wallace JF, Holmes KK, Turck M. Amoxicillin, a new penicillin antibiotic. *Antimicrob Agents Chemother*. 1973;3(2):262–265. <https://doi.org/10.1128/AAC.3.2.262>.
14. Williams JD, Wise R, Andrews TS, Gower AP. Amoxycillin: pharmacology and comparative studies with ampicillin and hetacillin. *Chemotherapy*. 1974;20(5):257–268. <https://doi.org/10.1159/000221826>.
15. Prevot MH, Jehl F, Rouveix B. Pharmacokinetics of a new oral formulation of amoxicillin. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1997;22(1):47–52. <https://doi.org/10.1007/BF03189784>.
16. Козлов РС, Иванчик НВ, Микотина АВ, Дехнич АВ. *In vitro* активность макролидных антибиотиков в отношении *Streptococcus pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* в Российской Федерации: «Status praesens». *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2024;6(3):318–326. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.3.318-326>. Kozlov RS, Ivanchik NV, Mikotina AV, Dehnych AV. In vitro activity of macrolides against *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* in the Russian Federation: “Status praesens”. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*. 2024;6(3):318–326. (In Russ.) <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.3.318-326>.
17. Gibson PS, Veening JW. Gaps in the wall: understanding cell wall biology to tackle amoxicillin resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Curr Opin Microbiol*. 2023;72:102261. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2022.102261>.
18. Стецюк ОУ, Андреева ИВ, Егорова ОА. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(9-2):78–83. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnyh_vozbuditel_LOR-zabolevaniy. Stetsiuk OU, Andreeva IV, Egorova OA. Antibiotic resistance of the main pathogens of ENT diseases. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(9-2):78–83. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Antibiotikorezistentnosty_osnovnyh_vozbuditel_LOR-zabolevaniy.
19. Дронов ИА, Лоскутова ОЮ. Антибактериальная терапия при остром тонзиллофарингите у детей: проблемы и решения. *Лечащий врач*. 2016;10(10):10. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2016/10/15436567>. Dronov IA, Loskutova OYu. Antibacterial therapy in acute tonsillopharyngitis in children: problems and solutions. *Lechaschi Vrach*. 2016;10(10):10. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2016/10/15436567>.
20. Same RG, Hsu AJ, Cosgrove SE, Klein EY, Amoah J, Hersh AL et al. Antibiotic-Associated Adverse Events in Hospitalized Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(5):622–628. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa173>.
21. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD000247. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000247.pub3>.
22. Fokkens W, Lund V, Hopkins C, Hellings PV, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

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

Карпова Елена Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии имени профессора Б.В. Шеврыгина, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; edocto@mail.ru

Information about the authors:

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

Elena P. Karpova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; edocto@mail.ru

Оценка эффективности комплексных препаратов в терапии обструктивного синдрома у детей

Х.М. Вахитов^{1✉}, vhakim@mail.ru, А.В. Ишбулдина¹, Л.Ф. Вахитова¹, Е.В. Лоскутова¹, А.М. Закирова¹, Ж.Р. Ибрагимова², Е.В. Волянюк³, И.Н. Сердинская⁴, Е.В. Яздани⁵

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

² Детский стационар при Центральной городской клинической больнице №18; 420087, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2А

³ Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 36

⁴ Детская городская поликлиника № 9; 420133, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 6

⁵ Городская детская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125а

Резюме

Введение. В настоящее время в качестве средств купирования обструктивного синдрома применяются комплексные препараты, которые благодаря своему составу способны эффективно влиять на мукоцилиарный клиренс, купировать бронхоспазм и улучшать реологию мокроты.

Цель. Провести сравнительную оценку эффективности и безопасности комплексного муколитического препарата и других вариантов лечения кашля при бронхообструктивном синдроме у детей.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 167 детей в возрасте от 3 до 15 лет с обструктивным бронхитом (средний возраст $7,9 \pm 1,4$ года). Наиболее многочисленную часть выборки представляли дети от 4 до 8 лет – 91 ребенок (54,5%). Больные были разделены на 2 группы: 1-я – 93 ребенка, у которых в качестве единственного средства от кашля использовался препарат Джосет®; 2-я, контрольная, группа – 74 ребенка, получавшие комбинацию монопрепаратов: бронхолитик в сочетании с отхаркивающим и/или муколитическим средством.

Результаты. В ходе исследования была проведена оценка профиля безопасности комплексного муколитического препарата (Джосет®). Анализ проведенных клинических наблюдений показал отсутствие зарегистрированных побочных нежелательных явлений у 97% пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. Выраженность клинических симптомов в 1-й группе на 6–7-е сут. лечения была достоверно ниже, чем во 2-й группе. В 1-й группе отмечена также более быстрая положительная динамика аускультативных данных и трансформация кашля в продуктивный влажный, подобный эффект отмечался во 2-й группе в среднем на 0,9 дня позже.

Выводы. При использовании препарата Джосет® у детей с обструктивным синдромом удалось эффективно и безопасно достигнуть желаемого эффекта по сравнению с детьми, получающими комплекс препаратов (бронхолитик и отхаркивающее средство). Полученные данные в исследовании позволяют рекомендовать данный препарат к использованию в педиатрической практике в качестве эффективного средства патогенетического лечения обструктивного бронхита.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, кашель, комплексные препараты, обструктивный синдром

Для цитирования: Вахитов ХМ, Ишбулдина АВ, Вахитова ЛФ, Лоскутова ЕВ, Закирова АМ, Ибрагимова ЖР, Волянюк ЕВ, Сердинская ИН, Яздани ЕВ. Оценка эффективности комплексных препаратов в терапии обструктивного синдрома у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(19):94–99. <https://doi.org/10.21518/ms2025-476>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy of combination drugs in the treatment of broncho-obstructive syndrome in children

Khakim M. Vakhitov^{1✉}, vhakim@mail.ru, Anastasiya V. Ishbuldina¹, Lilia F. Vakhitova¹, Ekaterina V. Loskutova¹, Alfiya M. Zakirova¹, Zhanna R. Ibragimova², Elena V. Volyanyuk³, Inna N. Serdinskaya⁴, Ekaterina V. Yazdani⁵

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

² Children's hospital attached to Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Zorge St., Kazan, 420087, Russia

³ Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

⁴ Children's City Outpatient Clinic No. 9; 6, Adoratskiy St., Kazan, 420133, Russia

⁵ Children's City Hospital No. 1; 125A, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia

Abstract

Introduction. Today, complex drugs are used as effective medications to relieve broncho-obstructive syndrome. Due to their composition, they can effectively influence mucociliary clearance, relieve bronchospasms, and improve sputum rheology.

Aim. To conduct a comparative evaluation of the efficacy and safety of a complex mucolytic drug and other cough treatment options in children with broncho-obstructive syndrome.

Materials and methods. A total of 167 children aged 3 to 15 years with obstructive bronchitis (mean age 7.9 ± 1.4 years) were observed. Children aged 4 to 8 years (91 children [54.5%]) represented the largest portion of the sample. The patients were divided into 2 groups: Group 1 (93 children) received Jocet® as their sole cough drug; Group 2, the control group (74 children), received a combination of mono-preparations: a bronchodilator combined with an expectorant and/or mucolytic drug.

Results. The study investigated the safety profile of a complex mucolytic drug (Jocet®). The analysis of clinical observations showed no reported adverse events in 97% of patients, which evidenced high tolerability of the drug. On Days 6–7 of treatment, the severity of clinical symptoms in Group 1 was significantly lower than in Group 2. Group 1 also demonstrated faster improvement in auscultation findings and transformation of cough into productive wet cough; Group 2 showed a similar effect on average 0.9 days later.

Conclusions. The use of Jocet® allowed to effectively and safely achieve the intended effect in children with broncho-obstructive syndrome as compared to children, who received a combination of drugs (a bronchodilator and an expectorant). Based on the study results, we would advise to include this drug in pediatric practice as an effective pathogenetic agent to treat obstructive bronchitis.

Keywords: acute respiratory infections, children, cough, complex drugs, broncho-obstructive syndrome

For citation: Vakhitov KhM, Ishbuldina AV, Vakhitova LF, Loskutova EV, Zakirova AM, Ibragimova ZhR, Volyanyuk EV, Serdinskaya IN, Yazdani EV. Evaluation of the efficacy of combination drugs in the treatment of broncho-obstructive syndrome in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):94–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-476>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают ведущее место среди всех нозологических форм. Из них до 95% случаев приходится на респираторные инфекции, большинство из которых имеет вирусную этиологию [1–3].

Самыми распространенными среди возбудителей ОРЗ являются вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы и бокавирусы. В последние годы причиной ОРЗ стали чаще являться энтеровирусы (ЕЧО, Коксаки), реовирусы, вирус Эпштейна – Барр и др. Данные возбудители могут как сами вызвать поражение респираторного тракта, так и выступать в роли триггера развития бактериальных инфекций [4–6]. В этом случае вирусы, которые обладают тропностью к эпителию дыхательных путей, способствуют их вторичной колонизации бактериями и усилению воспаления слизистой оболочки.

Одним из компонентов активации дренажной системы бронхов является кашель, направленный на очищение дыхательных путей в условиях недостаточного мукоцилиарного клиренса, отека слизистой и нарушенной реологии мокроты. Кашель представляет собой защитную функцию организма, с помощью кашлевых толчков происходит выведение патологически измененного секрета и содержащихся в нем возбудителей инфекций и токсических веществ [7]. Кашель является одним из патологических симптомов проявления респираторного заболевания, требующий во многих случаях применения медикаментозной терапии. Своевременное применение отхаркивающих средств способствует не только отделению вязкого секрета, но и устраняет один из важных факторов обратной бронхиальной обструкции и уменьшает вероятность микробной колонизации дыхательных путей [8]. Одной

из важных задач, стоящих перед педиатром при лечении ОРЗ, является выбор отхаркивающего препарата.

Основными группами лекарственных средств, которые применяются в терапии кашля, являются противокашлевые, отхаркивающие и муколитические [9]. Как правило, обосновано использование препаратов, влияющих на ключевые причины возникновения кашля. Перспективным направлением мукоактивной терапии становится применение комбинированных лекарственных средств, одновременно воздействующих на различные патогенетические механизмы развития респираторного воспаления и кашля [10]. Стоит отметить, что одной из причин развития кашля может быть бронхообструктивный синдром, когда требуется использование ингаляционных препаратов. В тех случаях, когда возникают сложности в выполнении ингаляции, единственной альтернативой остаются препараты перорального применения [11–14].

При таких заболеваниях, как обструктивный бронхит, бронхиальная астма, пневмония, муковисцидоз и др., необходима комплексная терапия, направленная на разжижение мокроты, снижение ее адгезивности (вязкости), стимуляцию секреции бронхиальных желез и нормализацию бронхиальной проходимости [15]. В связи с такими разнонаправленными требованиями к терапии, актуальным является применение препаратов с комплексным действием. Это позволит повысить эффективность терапии, комплаентность пациентов, а также снизить риск побочных эффектов [11, 16–19].

Одним из препаратов, имеющих разнонаправленное действие и обеспечивающих все вышеперечисленные требования при терапии кашля, является препарат Джосет®. Его эффективность обуславливается комбинацией действующих веществ: сальбутамола, бромгексина, гвайфенезина и ментола. Сальбутамол оказывает выраженный бронходилатирующий эффект, предупреждая

или купируя спазм бронхов, снижает сопротивление в дыхательных путях. Бромгексин снижает вязкость мокроты, активирует мерцательный эпителий, увеличивает объем мокроты и улучшает ее отхождение, стимулирует выработку эндогенного сурфактанта, обеспечивающего стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания. Гвайфенезин снижает поверхностное натяжение, адгезивные свойства и вязкость мокроты, увеличивает серозный компонент бронхиального секрета. Ментол оказывает муколитическое, противовоспалительное и спазмолитическое действие на бронхи, что облегчает отхождение мокроты, а также уменьшает раздражение дыхательных путей. Рациональность, доказанная эффективность и безопасность лекарственных компонентов, входящих в состав комбинированного препарата Джосет®, обуславливает его обоснованность в терапии острой патологии органов дыхания у детей. Явным преимуществом данного препарата является вариант формы выпуска в виде сиропа.

Цель исследования – провести сравнительную оценку эффективности и безопасности комплексного муколитического препарата Джосет® и других вариантов лечения кашля при бронхообструктивном синдроме у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование препарата Джосет® проведено на базе педиатрического отделения Клиники медицинского университета г. Казани, пульмонологического отделения детского стационара при ГАУЗ «Центральная городская клиническая больница №1 8» г. Казани, ГАУЗ «Детская городская поликлиника № 9» г. Казани и ГАУЗ «Городская детская больница № 1» г. Казани. Под наблюдением находилось 167 детей в возрасте от 3 до 15 лет (средний возраст $7,9 \pm 1,4$ года) с обструктивным бронхитом. Наиболее многочисленную часть выборки представляли дети от 4 до 8 лет – 91 ребенок (54,5%). Больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 93 ребенка, у которых в качестве единственного средства терапии бронхообструктивного синдрома использовался Джосет®. У 87 детей из данной группы лечение проводилось амбулаторно. Шесть пациентов (средний возраст $4,3 \pm 0,9$ года) были госпитализированы в связи с выраженностью обструктивного синдрома и для верификации диагноза, из них 4 пациента поступили в стационар на 4–7-й день от начала заболевания, 2 пациента были госпитализированы в первые 4 дня болезни. Доза препарата варьировала в зависимости от возраста и составила у детей в возрасте до 6 лет – по 1 чайной ложке (5 мл) 3 раза в сут., с 6 до 12 лет – по 1–2 чайной ложке (5–10 мл) 3 раза в сут., детям старше 12 лет – по 2 чайных ложки (10 мл) 3 раза в сут. Длительность курса применения составляла от 5 до 12 сут. (в среднем $6,6 \pm 1,7$ дня).

Контрольную группу (2-я группа) составили 74 ребенка аналогичного возраста, получавших комбинацию монопрепаратов – бронхолитика в сочетании с отхаркивающим и/или муколитическим средством, в дозировках, соответствующих возрасту. Лечение кашля у всех детей

проводилось на фоне базисной терапии, включавшей противовирусные препараты (рекомбинантные интерфероны, индукторы интерферона и др.). По показаниям назначали жаропонижающие и десенсибилизирующие средства. Антибактериальная терапия, при отсутствии бактериальных осложнений, не применялась. Обследование больных проводилось по единой программе. Жалобы и состояние больного отражались в индивидуальной регистрационной карте. Учет основных клинических симптомов в соответствии с индивидуальной картой больного проводился до приема препарата (0 день), затем ежедневно в течение 7 дней от начала приема препарата и при необходимости до 12-го дня. Проводился обязательный динамический лабораторный и инструментальный контроль, включающий клинический анализ крови и мочи, а также оценку функции внешнего дыхания и сатурации кислорода.

Оценка клинической эффективности терапии проводилась на основании:

- динамики продуктивности и длительности кашля;
- динамики течения симптомов бронхиальной обструкции;
- необходимости применения селективных бронхолитиков.

Оценка эффективности препарата Джосет® проводилась в сравнении с применением комбинации монопрепаратов – бронхолитик в сочетании с отхаркивающим и/или муколитическим средством, а также изучение безопасности применения препарата Джосет® у детей, в том числе с аллергическими реакциями в анамнезе, оценка его органолептических свойств. Данное исследование относилось к клиническим постмаркетинговым с препаратом для патогенетического лечения в терапии патологии нижних дыхательных путей, использующегося по показаниям в возрастной дозировке и проводилось в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964 г.) и Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе (WHO/EURO, 1994 г.). Критериями включения больных в исследование являлись:

- Больные с диагнозом острый обструктивный бронхит.
- Возраст больных от 3 до 14 лет (включительно).
- Отсутствие аллергического анамнеза на активные компоненты препаратов, входящих в терапию пациентов.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием вариационного анализа и определения среднего арифметического (M), средней ошибки среднего арифметического (m), критерия достоверности Стьюдента.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030) и госзадания № 0671-2020-0059.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ данных показал, что у детей исследуемых групп в общем анализе крови наблюдался в основном небольшой лейкоцитоз, а в 31% случаев – лейкопения. В 43% случаев в лейкоформуле отмечен относительный

лимфоцитоз, в 32% – нейтрофильный сдвиг. Динамика изменений других показателей гемограммы (гемоглобин, эритроциты, тромбоциты) не выходила за пределы нормальных колебаний. Показатели оценки функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха) были изменены до лечения у детей с обструктивным бронхитом в 76% случаев (дети старше 5 лет). Сравнительный динамический анализ на фоне проводимой терапии показал, что у детей 1-й группы (получавших Джосет®) одышка купируется в среднем на 4–5-й день болезни ($4,3 \pm 1,3$ дня), что сопоставимо с детьми контрольной группы ($4,9 \pm 1,2$ дня).

Для объективизации динамики основных клинических показателей была проведена их оценка в баллах: 3 балла – симптом резко выражен, 2 балла – симптом умеренно выражен, 1 балл – симптом слабо выражен (табл. 1).

Приведенные в таблице данные показывают, что, несмотря на сохранение у части детей кашля и одышки к концу лечения, выраженность данных симптомов в 1-й группе на 6–7-е сут. была достоверно ниже, чем во 2-й группе. В 1-й группе отмечена также более быстрая положительная динамика аускультативных данных и трансформация кашля в эффективный влажный, что способствовало более легкой санации трахеобронхиального дерева. Подобный эффект отмечался во 2-й группе в среднем на 0,9 дня позже.

У большинства детей исследуемых групп была проведена динамическая оценка функции внешнего дыхания (ФВД), исключая детей младше 5 лет (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в целом положительные эффекты у детей с разными вариантами терапии бронхиальной обструкции сопоставимы. При этом важно отметить, что динамика показателей ФВД в 1-й группе была более значима, а показатели ФЖЕЛ к концу терапии были достоверно выше, чем во 2-й группе. Исследование

сатурации кислорода не выявило значимых различий между детьми исследуемых групп.

В ходе исследования была проведена оценка профиля безопасности препарата Джосет®. Анализ проведенных клинических наблюдений показал отсутствие зарегистрированных побочных нежелательных явлений у 97% пациентов, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата. У 3 детей (3%) была отмечена тахикардия, что потребовало уменьшения дозы препарата на 1 прием или отмены одного из приемов (в вечернее время). Положительные клинические эффекты при применении препарата Джосет® в терапии обструктивного бронхита у детей, на наш взгляд, обусловлены комплексным действием препарата на целый ряд важных патогенетических звеньев развития бронхо-обструктивного синдрома, при котором развивается феномен потенцирования действия отдельных его компонентов (так процесс эвакуации слизи усиливается муколитическим компонентом и снятием бронхоспазма, следствием которого, в свою очередь, является улучшение мукоцилиарного клиренса и т.д.), что резко повышает его суммарную клиническую эффективность.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время частота встречаемости синдрома бронхиальной обструкции в детской популяции выросла. Это связано как с изменением палитры возбудителей респираторных инфекций (повышение роли атипичных возбудителей), так и с общим ростом количества аллергических реакций, протекающих с формированием гиперрезистентности бронхов [20]. В этой связи эффективное купирование обструктивного синдрома при респираторных инфекциях представляет собой актуальную задачу [21]. Использование комплексных пероральных препаратов от кашля, таких как Джосет, в состав которых входит

● **Таблица 1.** Динамика клинических симптомов у детей исследуемых групп

● **Table 1.** Changes in clinical symptoms of children from the study groups

Симптомы	1-я группа (93 ребенка)			2-я группа (74 ребенка)		
	1 сут.	3–4 сут.	6–7 сут.	1 сут.	3–4 сут.	6–7 сут.
Кашель	$2,4 \pm 0,18$	$1,7 \pm 0,08$	$0,6 \pm 0,06^*$	$2,3 \pm 0,17$	$1,7 \pm 0,11$	$0,9 \pm 0,08$
Одышка	$2,7 \pm 0,21$	$1,7 \pm 0,13$	$0,6 \pm 0,08^*$	$2,8 \pm 0,19$	$1,7 \pm 0,17$	$0,8 \pm 0,07$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в 2 группах в определенные сроки.

● **Таблица 2.** Динамика показателей функции внешнего дыхания у детей исследуемых групп

● **Table 2.** Changes in pulmonary function test results in children from the study groups

Показатели оценки функции внешнего дыхания (ФВД)	1-я группа (44 ребенка)		2-я группа (37 детей)	
	До лечения	После курса лечения	До лечения	После курса лечения
Форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ)	$76,18 \pm 3,05$	$88,34 \pm 2,01^*$	$75,49 \pm 2,77$	$79,02 \pm 1,86$
Объем форсированного выдоха (ОФВ) ₁	$75,28 \pm 3,27$	$87,12 \pm 2,94$	$74,97 \pm 3,03$	$83,04 \pm 2,12$
Пиковая объемная скорость (ПОС)	$67,02 \pm 1,34$	$77,01 \pm 1,76$	$69,91 \pm 2,61$	$76,23 \pm 2,19$

Примечание. * $p < 0,05$ при сравнении значений у детей в 2 группах в определенные сроки.

сальбутамол, позволяет эффективно купировать бронхиальную обструкцию как на амбулаторном этапе лечения, так и в условиях стационара. Наличие в составе препарата гвайфенезина, бромгексина и левоментола позволяет избежать полипрагмазии в терапии обструктивного синдрома и высокого комплаенса со стороны пациента.

ВЫВОДЫ

При использовании препарата Джосет® у детей с обструктивным синдромом удается быстрее достигнуть уменьшения частоты и интенсивности кашля, трансформации кашля в продуктивный влажный и улучшения ОФВ.

Препарат Джосет® хорошо переносился, токсических и аллергических реакций за время исследования не зарегистрировано. Из побочных эффектов у 3% пациентов отмечена тахикардия (сердцебиение), что не потребовало полной отмены препарата, а только снижения его дозы.

Полученные данные в исследовании позволяют рекомендовать препарат Джосет® к использованию в педиатрической практике в качестве эффективного средства патогенетического лечения обструктивного бронхита в амбулаторных и стационарных условиях.



Поступила / Received 02.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.10.2025

Принята в печать / Accepted 23.10.2025

Список литературы / References

- van Duijn H, Kuyvenhoven M, Welschen I, den Ouden H, Slootweg A, Verheij T. Patients' and doctors' views on respiratory tract symptoms. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20(4):201–202. <https://doi.org/10.1080/02813430221004836>.
- Крюков АИ, Хамзалиева РБ, Захарова АФ, Изотова ГН. Показатели заболеваемости и качество оказания амбулаторной помощи ЛОР больным с патологией уха и верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2008;(51):117–120. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/szvxex>. Krukov AI, Khamzalieva RB, Zakharova AF, Izotova GN. Morbidity rates and quality of outpatient care to ENT patients with ear and upper respiratory pathology. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2008;(51):117–120. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/szvxex>.
- Холодова ИН. Лечение инфекций верхних дыхательных путей, сопровождающихся развитием острого тонзиллофарингита у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(8):44–48. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Lechenie_infekciy_verhniy_dyhatelynyh_putey_soprovogdayuschihsyaz_vozrastnyy_tonzillofaringit_u_detey/. Kholodova IN. Treatment for upper respiratory tract infections accompanied by acute tonsillopharyngitis in children. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(8):44–48. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Lechenie_infekciy_verhniy_dyhatelynyh_putey_soprovogdayuschihsyaz_vozrastnyy_tonzillofaringit_u_detey/.
- Егоров АЮ. Проблема бактериальных осложнений при респираторных вирусных инфекциях. *MIR J*. 2018;5(1):1–11. <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>. Egorov AYU. The problem of bacterial complications post respiratory viral infections. *MIR J*. 2018;5(1):1–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.18527/2500-2236-2018-5-1-1-11>.
- Геппе НА, Глухова МВ, Денисова АР, Колосова НГ, Шаталова СИ, Шахназарова МД. Эффективность муколитической терапии при острых респираторных заболеваниях у детей. *Доктор.Ру*. 2015;(13):59–63. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/effektivnost-mukoliticheskoy-terapii-pri-ostrykh-respiratornykh-zabolevaniyakh-u-detey/>. Geppe NA, Glukhova MV, Denisova AR, Kolosova NG, Shatalina SI, Shakhnazarova MD. Acute respiratory disorders in children: Efficacy of mucolytic agents. *Doktor.Ru*. 2015;(13):59–63. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/effektivnost-mukoliticheskoy-terapii-pri-ostrykh-respiratornykh-zabolevaniyakh-u-detey/>.
- Денисова АР, Максимов МЛ. Острые респираторные вирусные инфекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;(1):99–103. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/. Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMJ. Medical Review*. 2018;(1):99–103. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_etiologiya_dagnostika_sovremennyy_vzglyad_na_lechenie/.
- Геппе НА, Дронов ИА, Баяндина ГН. Терапевтическая тактика при острых респираторных инфекциях у детей. *Доктор.Ру*. 2017;(4):14–18. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/terapevticheskaya-taktika/>. Geppe NA, Dronov IA, Bayandina GN. Approaches to treating acute respiratory infections in children. *Doktor.Ru*. 2017;(4):14–18. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatric/terapevticheskaya-taktika/>.
- Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Hanania NA, Matera MG. Impact of Mucolytic Agents on COPD Exacerbations: A Pair-wise and Network Meta-analysis. *COPD*. 2017;14(5):552–563. <https://doi.org/10.1080/15412555.2017.1347918>.
- Геппе НА, Малахов АБ, Зайцева ОВ, Дегтярева МВ, Ильенкова НА, Калужин 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://www.elibrary.ru/yfxfkou>. Geppe NA, Malakhov AB, Zaytseva OV, Degtyareva MV, Ilyenkova NA, Kalyuzhin OV et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;(4):40–45. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/yfxfkou>.
- Мизерницкий ЮЛ, Доровская НЛ, Мельникова ИМ. Комбинированная терапия кашля и бронхиальной обструкции в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2019;(17):83–89. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>. Mizernitskiy YL, Dorovskaya NL, Melnikova IM. Combination therapy for cough and bronchial obstruction in childhood. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):83–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-83-89>.
- Мизерницкий ЮЛ, Мельникова ИМ. Затяжной и длительный кашель у детей: алгоритмы дифференциальной диагностики и дифференцированной терапии. *Медицинский совет*. 2019;(17):58–75. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>. Mizernitskiy YL, Melnikova IM. Persistent and prolonged cough in children: differential diagnosis and treatment algorithms. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(17):58–75. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-17-58-75>.
- Rogliani P, Matera MG, Page C, Puxeddu E, Cazzola M, Calzetta L. Efficacy and safety profile of mucolytic/antioxidant agents in chronic obstructive pulmonary disease: a comparative analysis across erdosteine, carbocysteine, and N-acetylcysteine. *Respir Res*. 2019;20(1):104. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1078-y>.
- Колосова НГ, Шаталова СИ. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>. Kolosova NG, Shatalina SI. Antitussive drugs in children's practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-9-76-79>.
- Овчинников АЮ, Мирошниченко НА, Митюк АМ, Рябинин ВА, Горбан ДГ. Новые возможности терапии хронического кашля при постназальном затеке. *Вестник оториноларингологии*. 2017;82(2):60–64. <https://doi.org/10.17116/otorino201782260-64>. Ovchinnikov AYU, Miroshnichenko NA, Mitiuk AM, Ryabinin VA, Gorban DG. The new possibilities for the treatment of chronic cough associated with postnasal drip. *Vestnik Otorino-Laringologii*. 2017;82(2):60–64. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201782260-64>.
- Пикруза ОИ, Фаизуллина РА, Закирова АМ, Шошина НК. Кашель: от симптома к синдрому, диагнозу. *Практическая медицина*. 2010;(6):34–37. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-ot-simptoma-k-sindromu-diagnozu>. Pikuza OI, Faizullina RA, Zakirova AM, Shoshina NK. Cough: from symptom to syndrome, diagnosis. *Practical Medicine*. 2010;(6):34–37. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kashel-ot-simptoma-k-sindromu-diagnozu>.
- Мельникова ИМ, Мизерницкий ЮЛ. Индивидуально ориентированный выбор муколитического препарата при кашле у ребенка с ОРВИ. *Медицинский совет*. 2019;(2):224–230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.

- Melnikova IM, Minernitsky YL. Individually orientated choice of mucolytic drug for coughing in a child with acute respiratory viral infections. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(2):224–230. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-2-224-230>.
17. Клячкина ИЛ, Синопальников АИ. Комбинации мукоактивных препаратов с фиксированными дозами в программе лечения кашля. *Практическая пульмонология*. 2015;(1):74–82. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf. Klyachkina IL, Sinopalnikov AI. Fixed-dose combinations of mucoactive drugs in the cough treatment program. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(1):74–82. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_1_2015_74.pdf.
 18. Княжеская НП, Боков ЕВ, Татарский АР. Комбинированный препарат Аскорил в лечении кашля и бронхиальной обструкции. *РМЖ*. 2013;(7):368. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/. Knyazheskaya NP, Bokov EV, Tatarskiy AR. Ascoril combination drug in the treatment of cough and bronchial obstruction. *RMJ*. 2013;(7):368. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelnykh_putey/Kombinirovannyi_preparat_Askoril_v_terapii_kashlya_i_bronhoobstrukcii/.
 19. Сергиенко АВ, Ивашев МН. Фармакодинамический синергизм Аскорила. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015;(11-1):38. Режим доступа: <https://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>. Sergienko AV, Ivashhev MN. Pharmacodynamic synergism of Ascoril. *International Journal of Experimental Education*. 2015;(11-1):38. (In Russ.) Available at: <https://www.expeducation.ru/ru/article/view?id=8286>.
 20. Ullmann N, Caggiano S, Cutrera R. Salbutamol and around. *Ital J Pediatr*. 2015;41(Suppl 2):A74. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-S2-A74>.
 21. Yuan J, Lu ZK, Zhang Y, Wu J, Love BL, Schulz RM. Clinical outcomes of levalbuterol versus racemic albuterol in pediatric patients with asthma: Propensity score matching approach in a medicaid population. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(4):516–523. <https://doi.org/10.1002/ppul.23565>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Х.М. Вахитов**
 Концепция и дизайн исследования – **А.В. Ишбулдина**
 Написание текста – **Е.В. Лоскутова**
 Сбор и обработка материала – **Е.В. Волянюк, Л.Ф. Вахитова**
 Обзор литературы – **А.М. Закирова, Е.В. Яздани**
 Анализ материала – **Ж.Р. Ибрагимова**
 Статистическая обработка – **И.Н. Сердинская**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Х.М. Вахитов**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Khakim M. Vakhitov**
 Study concept and design – **Anastasiya V. Ishbuldina**
 Text development – **Ekaterina V. Loskutova**
 Collection and processing of material – **Elena V. Volyanyuk, Lilia F. Vakhitova**
 Literature review – **Alfiya M. Zakirova, Ekaterina V. Yazdani**
 Material analysis – **Zhanna R. Ibragimova**
 Statistical processing – **Inna N. Serdinskaya**
 Approval of the final version of the article – **Khakim M. Vakhitov**

Информация об авторах:

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru
Ишбулдина Анастасия Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-7533-3489>; ishbuldinakgmu@mail.ru
Вахитова Лилия Фаукатовна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>; vliliya@mail.ru
Лоскутова Екатерина Васильевна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>; loskutovakate@mail.ru
Закирова Альфия Мидхатовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com
Ибрагимова Жанна Рафиковна, к.м.н., педиатр, Детский стационар при Центральной городской клинической больнице №18; 420087, Россия, Казань, ул. Зорге, д. 2А; pchemka@mail.ru
Волянюк Елена Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии им. Е.М. Лепского, Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 36; <https://orcid.org/0000-0003-2342-3092>; evolanuk@mail.ru
Сердинская Инна Николаевна, врач-педиатр, Детская городская поликлиника № 9; 420133, Россия, Казань, ул. Адоратского, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; in.ser@list.ru
Яздани Екатерина Вячеславовна, врач-педиатр поликлинического отделения №1, Городская детская больница №1; 420034, Россия, Казань, ул. Декабристов, д. 125А; katyavolyanuk1@gmail.com

Information about the authors:

Khakim M. Vakhitov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>; vhakim@mail.ru
Anastasiya V. Ishbuldina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7533-3489>; ishbuldinakgmu@mail.ru
Lilia F. Vakhitova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3643-2302>; vliliya@mail.ru
Ekaterina V. Loskutova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>; loskutovakate@mail.ru
Alfiya M. Zakirova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2976-0807>; azakirova@gmail.com
Zhanna R. Ibragimova, Cand. Sci. (Med.), Paediatrician, Children's Hospital attached to Central City Clinical Hospital No. 18; 2A, Zorge St., Kazan, 420087, Russia; pchemka@mail.ru
Elena V. Volyanyuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology named after E.M. Lepsky, Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2342-3092>; evolanuk@mail.ru
Inna N. Serdinskaya, Paediatrician, Children's City Outpatient Clinic No. 9; 6, Adoratskiy St., Kazan, 420133, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2297-6314>; Ichegus@mail.ru
Ekaterina V. Yazdani, Paediatrician, Outpatient Department No. 1, Children's City Outpatient Clinic No. 1; 125A, Dekabristov St., Kazan, 420034, Russia; katyavolyanuk1@gmail.com

Место глюкометров в реальной клинической практике

А.В. Витебская✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

С.А. Тоболева, <https://orcid.org/0009-0008-9261-497X>

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

Резюме

Введение. Несмотря на активное использование пациентами с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ), в том числе флеш-мониторинга (ФМГ), применение глюкометра не теряет своей актуальности. Согласно действующим клиническим рекомендациям, измерение глюкозы крови глюкометром следует проводить не менее 4 раз в сут. при использовании НМГ и не менее 2 раз в сут. при использовании ФМГ.

Цель. Изучить использование глюкометров одновременно с НМГ у детей и подростков с СД1 в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В 12.2024–07.2025 г. 100 пациентов (43 девочки, 57 мальчиков) в возрасте 13,0 (9,0; 15,0) года с СД1 длительностью 4,5 (3,0; 6,6) года и уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 7,0 (6,2; 8,1) ответили на вопросы анкеты об использовании НМГ и глюкометров. Результаты сравнивались с аналогичным анкетированием 2016 и 2020–2021 гг.

Результаты. Все пациенты используют НМГ и глюкометры. Непостоянное использование НМГ (17% пациентов) и измерение глюкозы с помощью глюкометра реже 1 раза в сут. (10%) ассоциировано с нецелевым уровнем HbA1c – ОШ 2,068 (95% ДИ 0,700–6,116) и 2,550 (95% ДИ 0,620–10,492) соответственно.

Выявлено увеличение процента пациентов с целевым уровнем HbA1c (50%) по сравнению с 2016 г. (26%; $p = 0,019$) и 2020–2021 гг. (27%; $p < 0,001$).

Пациенты стали чаще ($p < 0,001$) перепроверять с помощью глюкометра уровень глюкозы, измеренный НМГ, при высоких и низких значениях, смене датчика, во время ОРВИ и при несоответствии значений самочувствию; процент не перепроверяющих показатели НМГ снизился с 14 до 2% ($p = 0,003$).

Выводы. Сравнение результатов опросов 2016, 2020–2021 и 2025 гг. продемонстрировало роль постоянного использования НМГ в сочетании с ежедневным определением глюкозы с помощью глюкометра; значительный рост процента пациентов, достигающих целевые значения самоконтроля.

Ключевые слова: опрос, анкетирование, диабет, дети, глюкометры

Для цитирования: Витебская АВ, Тоболева СА. Место глюкометров в реальной клинической практике. *Медицинский совет.* 2025;19(19):100–107. <https://doi.org/10.21518/ms2025-374>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The place of glucometers in real clinical practice

Alisa V. Vitebskaya✉, <https://orcid.org/0000-0001-5689-0194>, dr.vitebskaya@gmail.com

Sofia A. Toboleva, <https://orcid.org/0009-0008-9261-497X>

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Abstract

Introduction. Despite the active use of continuous glucose monitoring (CGM), including flash monitoring (FM), by patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM), the use of a glucometer is still actual. According to current clinical guidelines, blood glucose measurements with a glucometer should be performed at least 4 times a day when using CGM and at least 2 times a day when using FM.

Aim. To study the usage of glucometers simultaneously with CGM in children and adolescents with type 1 diabetes in real clinical practice.

Materials and methods. In 12.2024–07.2025, 100 patients (43 girls, 57 boys) 13.0 (9.0; 15.0) years with type T1DM for 4.5 (3.0; 6.6) years and glycated hemoglobin (HbA1c) level 7.0% (6.2; 8.1) answered a questionnaire about the usage of CGM and glucometers. The results were compared with a similar survey in 2016 and 2020–2021.

Results. All patients use CGM and glucometers. Inconsistent use of CGM (17% of patients) and measuring glucose with a glucometer less than once a day (10%) were associated with non-target HbA1c levels – OR 2.068 (95% CI 0.700–6.116) and 2.550 (95% CI 0.620–10.492), respectively.

We detected an increase in the percentage of patients with the target HbA1c level (50%) compared to 2016 (26%; $p = 0.019$) and 2020–2021 (27%; $p < 0.001$).

Patients recheck with a glucometer their glucose level measured by the CGM more often ($p < 0.001$) at high and low values, when changing the sensor, during ARVI and when the values do not correspond to their well-being; the percentage of those who do not recheck the CGM readings decreased from 14% to 2% ($p = 0.003$).

Conclusion. Comparison of the 2016, 2020–2021 and 2025 survey results demonstrated a significant increase in the percentage of patients achieving self-monitoring goals; the role of every-day use of CGM in combination with daily glucose testing with a glucometer.

Keywords: survey, questionnaire, diabetes, children, glucometers

For citation: Vitebskaya AV, Toboleva SA. The place of glucometers in real clinical practice. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):100–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-374>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В связи с развитием новых технологий контроль уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) в последние годы претерпел существенные изменения. Большинство детей и подростков с СД1 активно используют непрерывный мониторинг глюкозы (НМГ), в том числе флеш-мониторинг (ФМГ) [1].

Внедрение НМГ в повседневную практику способствует повышению качества самоконтроля, позволяет достигать целевых значений гликемии, более близких к показателям людей без диабета, в то же время уменьшает количество таких инвазивных манипуляций, как проколы пальцев при каждом измерении [2].

Несмотря на это, применение глюкометра не теряет своей актуальности, т. к. позволяет оценивать точность ФМГ и проводить калибровку НМГ. Согласно действующим клиническим рекомендациям, измерение глюкозы крови глюкометром при использовании НМГ необходимо не менее 4 раз в сут., а при ФМГ – не менее 2 раз в сут¹. Все это неминуемо привело к изменениям не только процедур, связанных с самоконтролем, но и повлияло на отношение пациентов с СД1 к глюкометрам [3].

Цель – изучить использование глюкометров одновременно с НМГ у детей и подростков с СД1 в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования: детское эндокринологическое отделение Сеченовского центра материнства и детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия; с декабря 2024 г. по август 2025 г.

Исследуемая популяция: пациенты с СД1, находящиеся на стационарном обследовании.

Критерии включения: дети до 18 лет с ранее установленным диагнозом СД1, способные ответить самостоятельно либо с помощью родителей на вопросы анкеты.

Критерии исключения: нежелание принимать участие в опросе.

Дизайн исследования: одноцентровое обсервационное одномоментное неконтролируемое.

Методы: анкетирование пациентов; использовались 9 вопросов из анкеты, специально разработанной для

исследования в 2020 г., сопоставимые с вопросами анкетирования 2016 г [4]:

Вопросы анкеты

1. Ваш возраст?
2. Во сколько лет Вы заболели сахарным диабетом?
3. Укажите уровень гликированного гемоглобина HbA1c
4. Как часто Вы пользуетесь системами мониторинга глюкозы?
5. Какими системами для мониторинга Вы пользуетесь сейчас?
6. Как часто Вы проверяете (сканируете) уровень глюкозы с помощью системы мониторинга?
7. Как часто Вы проверяете уровень глюкозы с помощью глюкометра?
8. Когда Вы перепроверяете глюкометром значения глюкозы, измеренные системой мониторинга?
9. Какими глюкометром Вы пользуетесь сейчас?

Полученные данные сравнивались с результатами предыдущих опросов 2016 [4] и 2020–2021 гг. [5], проводившихся среди пациентов детского эндокринологического отделения Университетской детской клинической больницы (с 2024 г. – Сеченовский центр материнства и детства).

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.1 (разработчик ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение большинства изученных признаков было отличным от нормального, применяли методы непараметрической статистики – данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). Для сравнения 2 несвязанных совокупностей использовали критерий Манна – Уитни; для выявления корреляций – коэффициент Спирмена; для сравнения долей – критерий хи-квадрат. Минимальную вероятность справедливости нулевой гипотезы принимали при 5% уровне значимости ($p < 0,05$).

Этическая экспертиза

Представленные в статье результаты анкетирования являются частью научно-исследовательской работы «Современные методы контроля гликемии у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике», проведение которой одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (№ 06-20 от 01.04.2020).

¹ Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у детей. Год утверждения: 2025 г. Режим доступа: [https://algom.ru/post/nkr00287-Saharnii_diabet_1_tipa_u_detei_2025_g_\(odobreno_NPS_MZ_RF\)?lang=rus](https://algom.ru/post/nkr00287-Saharnii_diabet_1_tipa_u_detei_2025_g_(odobreno_NPS_MZ_RF)?lang=rus).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики пациентов, участвовавших в опросе 2025 г., представлены в *табл. 1*; по возрасту и длительности заболевания пациенты были сопоставимы с участниками опросов 2016 и 2020–2021 гг.

В 2025 г. отмечено статистически значимое снижение уровня HbA1c по сравнению с данными 2016 г. ($p < 0,001$), а также увеличение доли пациентов с целевым уровнем HbA1c по сравнению с результатами опросов 2016 г. ($p = 0,019$) и 2020–2021 гг. ($p < 0,001$) (*табл. 1*). Уровень HbA1c коррелировал с длительностью заболевания ($r = 0,247$, $p < 0,05$), но не с возрастом пациентов ($p > 0,05$).

По результатам опроса 2025 г. не обнаружилось пациентов, никогда не имевших опыта использования НМГ (в 2020–2021 гг. – 25%), однако, проводят мониторинг постоянно только 83% (в 2020–2021 гг. – 47%), 16% – половину времени, а 1% – реже (*рис. 1*).

Непостоянное использование НМГ было ассоциировано с нецелевым уровнем HbA1c – ОШ 2,068 (95% ДИ 0,700–6,116).

Пациенты заявили об использовании НМГ различных торговых марок: Libre – 87% (во время опроса 2020–2021 гг. – 100%); Medtrum – 4%; Medtronic – 3%; Ican, Lumiflex и Hematonix – по 2%; Idex, Poctech и Sibionix – по 1%; причем 3 пациента могут использовать одну из двух систем НМГ: Libre/Medtrum, Libre/Hematonix, Medtrum/Lumiflex.

В 2025 г. выявлено, что значительно меньший процент пациентов стал измерять уровень глюкозы с помощью НМГ более 10 раз в сут. по сравнению с данными опроса 2020–2021 гг. (58 против 86%; $p < 0,001$), но суммарный процент пациентов, выполняющих измерения 6–10 раз и более, статистически значимо не изменился (58 и 26% в 2025 г. против 86 и 6% в 2020–2021 гг.; $p > 0,05$) (*рис. 2*).

● **Таблица 1.** Характеристики пациентов, участвовавших в опросах 2016 [4], 2020–2021 [5] и 2025 гг.

● **Table 1.** Characteristics of patients who participated in the 2016 [4], 2020–2021 [5], and 2025 surveys

Характеристики пациентов	2016 ¹	2020–2021 ²	2025 ³
Количество пациентов (девочки и мальчики)	30 (14 и 16)	107 (64 и 43)	100 (43 и 57)
Возраст, лет	11,5 (8,0; 16,0)	12,0 (8,8; 15,0)	13,0 (9,0; 15,0)
Длительность СД1, лет	3,3 (1,5; 6,0)	4,4 (2,0; 7,6)	4,5 (3,0; 6,6)
HbA1c, %	8,4 (7,7; 9,3)	7,4 (6,8; 9,0)	7,0 (6,2; 8,1) ³
Количество пациентов, чей уровень HbA1c соответствует целевым значениям (%)	8/30 (27,6%)	29/107 (27,1%)	50/100 (50,0%) ⁴

Примечание. СД1 – сахарный диабет 1-го типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ¹ – до 2019 г. целевое значение HbA1c <7,5%; ² – с 2019 г. целевое значение HbA1c <7,0%; ³ – статистически значимые различия с аналогичными данными по результатам опроса 2016 г. ($p < 0,001$); ⁴ – статистически значимые различия с аналогичными данными по результатам опросов 2016 г. ($p = 0,025$) и 2020–2021 гг. ($p < 0,001$).

Количество измерений с помощью глюкометра было наибольшим в 2016 г. В 2020–2021 гг. появилась группа пациентов (25%), проводящих измерения с помощью глюкометра реже 1 раза в сут.; однако в 2025 г. процент таких пациентов значительно уменьшился – до 10% ($p = 0,008$) (*рис. 3*).

Измерение глюкозы с помощью глюкометра реже 1 раза в сут. было ассоциировано с нецелевым уровнем HbA1c – ОШ 2,550 (95% ДИ 0,620–10,492).

В 2025 г. по сравнению с 2020–2021 гг. пациенты стали значительно чаще ($p < 0,001$) перепроверять с помощью глюкометра уровень глюкозы, измеренный с помощью НМГ, при высоких (72 против 34%) и низких значениях глюкозы (70 против 38%), при смене датчика (65 против 10%), во время ОРВИ (27 и 2%) и при несоответствии полученных значений глюкозы самочувствию (57 и 5%). Значительно снизился процент не перепроверяющих показатели НМГ с помощью глюкометра – с 14 до 2% ($p = 0,003$) (*рис. 4*).

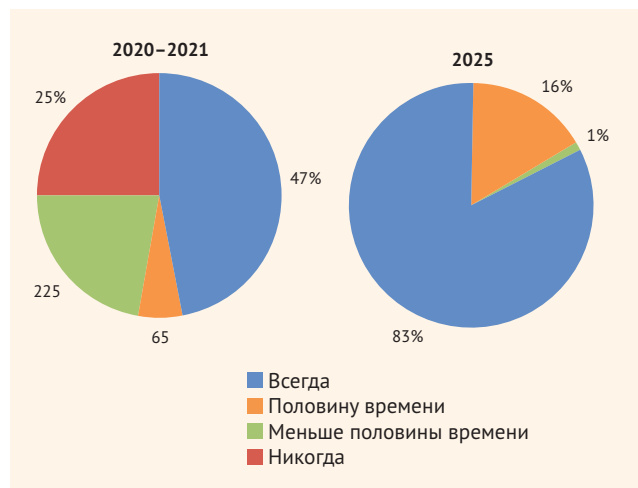
Большинство пациентов продолжают использовать от 1 до 4 глюкометров. На момент опроса использовались глюкометры торговых марок Контур (26%), АккуЧек (27%), Уан Тач (38%) и Сателлит (9%). Значимых различий по распространенности того или иного глюкометра по сравнению с результатами предыдущих опросов не выявлено (*рис. 5*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Внедрение новых технологий, в частности НМГ, позволяет добиваться поддержания уровня глюкозы у пациентов с СД1 на более низких значениях, чем раньше. По результатам анализа регистров пациентов и метаанализов опубликованных исследований, изучавших эффекты применения НМГ у детей и подростков, было продемонстрировано статистически значимое снижение HbA1c [6–10] независимо от используемого метода НМГ [7], увеличение времени в целевом диапазоне [6, 8], снижение вариабельности гликемии [8], снижение риска тяжелой гипогликемии [6, 9] и диабетического кетоацидоза [9, 10].

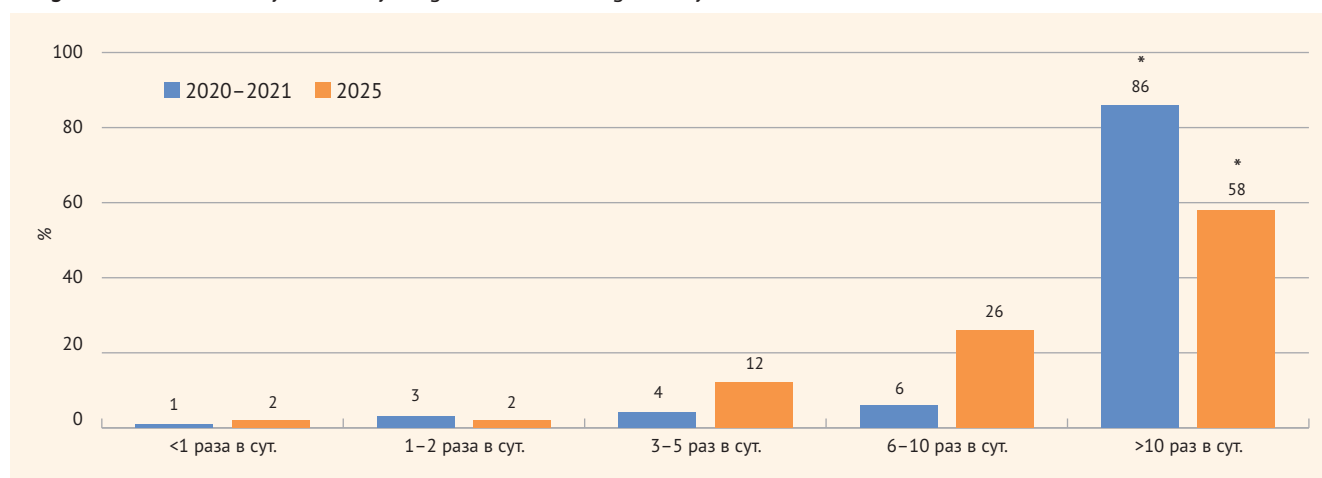
● **Рисунок 1.** Как часто Вы пользуетесь системами мониторинга глюкозы?

● **Figure 1.** How often do you use continuous glucose monitoring (CGM) systems?



● **Рисунок 2.** Как часто Вы проверяете уровень глюкозы с помощью системы мониторинга?

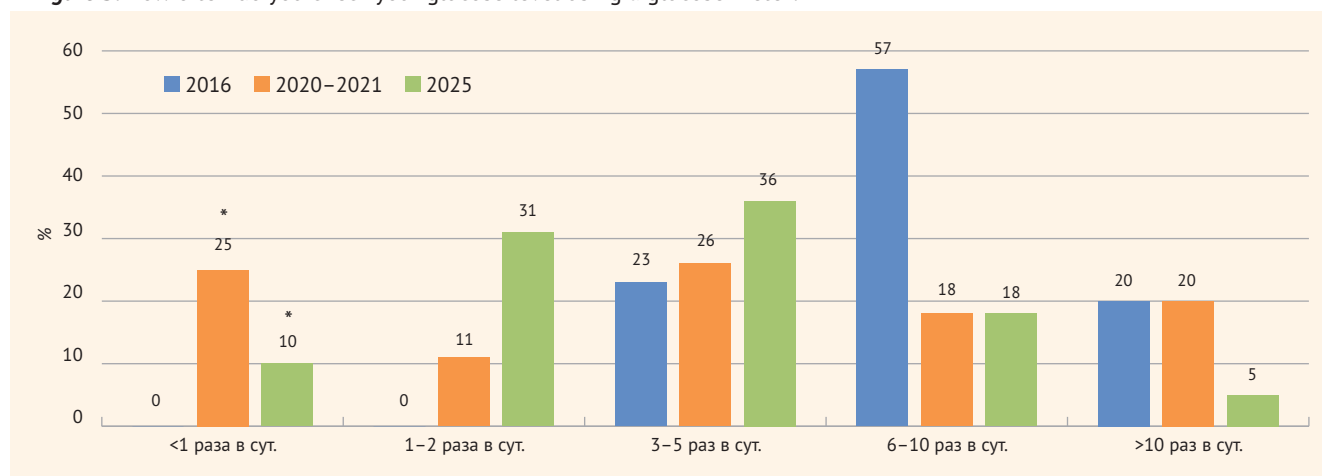
● **Figure 2.** How often do you check your glucose level using CGM system?



Примечание. В 2020-2021 г. приведены данные 80 пациентов из 107 участников опроса, использовавших НМГ одновременно с глюкометрами; в 2025 г. все пациенты использовали НМГ одновременно с глюкометрами; *статистически значимые различия процента пациентов, измеряющих уровень глюкозы >10 раз в сут. ($p < 0,001$).

● **Рисунок 3.** Как часто Вы проверяете уровень глюкозы с помощью глюкометра?

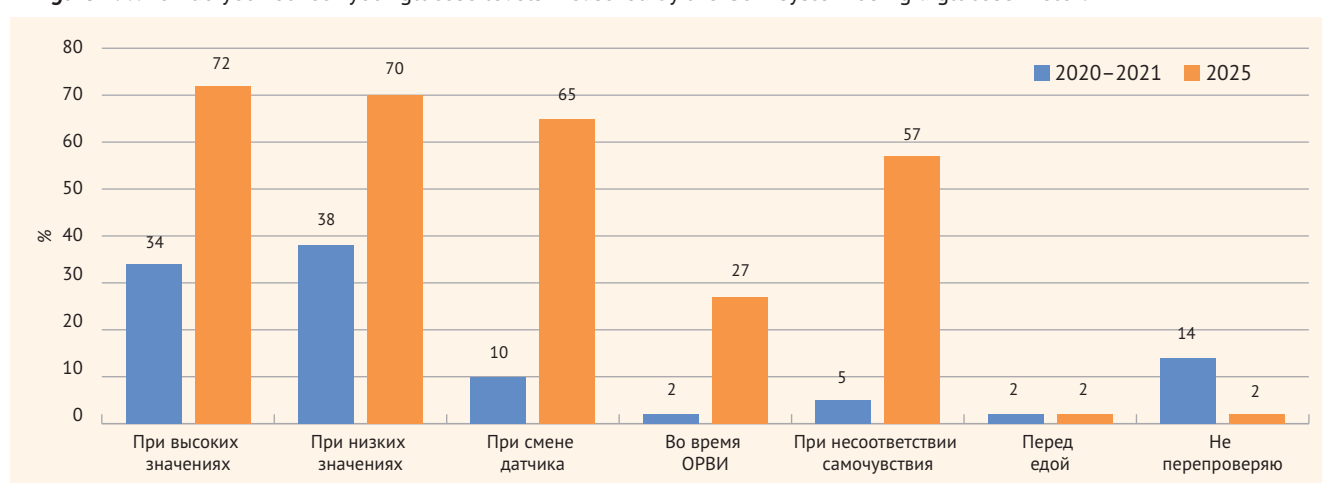
● **Figure 3.** How often do you check your glucose level using a glucose meter?



Примечание. В 2016 г. пациенты пользовались только глюкометрами; в 2020-2021 гг. приведены данные 80 пациентов из 107 участников опроса, использовавших НМГ одновременно с глюкометрами; в 2025 г. все пациенты использовали НМГ одновременно с глюкометрами; *статистически значимые различия процента пациентов, измеряющих уровень глюкозы <1 раза в сут. ($p = 0,008$).

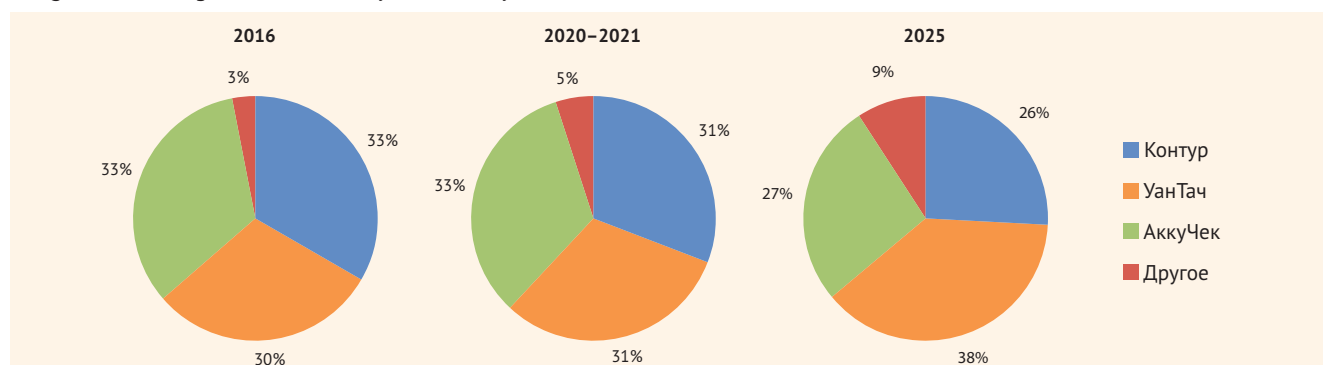
● **Рисунок 4.** Когда Вы перепроверяете глюкометром значения глюкозы, измеренные системой мониторинга?

● **Figure 4.** When do you recheck your glucose levels measured by the CGM system using a glucose meter?



Примечание. В 2016 г. пациенты пользовались только глюкометрами; в 2020-2021 гг. приведены данные 80 пациентов из 107 участников опроса, использовавших НМГ одновременно с глюкометрами; в 2025 г. все пациенты использовали НМГ одновременно с глюкометрами.

● **Рисунок 5.** Каким глюкометром Вы пользуетесь сейчас?
 ● **Figure 5.** Which glucose meter do you currently use?



Отечественное исследование, проанализировавшее эффект начала использования ФМГ, продемонстрировало статистически значимое снижение HbA1c на 0,3 и 0,2% и увеличение числа детей с уровнем HbA1c <7,5% на 9 и 7% через 3 и 6 мес. соответственно [11].

По результатам опросов 2016, 2020–2021 и 2025 гг. прослеживается тенденция снижения уровня HbA1c, а в 2025 г. еще и рост доли компенсированных пациентов (HbA1c ниже 7%), что согласуется с результатами ранее опубликованных исследований (табл. 1).

Однако выраженность снижения HbA1c превышает ожидания, что может быть отчасти обусловлено изменением характеристик пациентов, госпитализирующихся в детское эндокринологическое отделение. С 2019 г. дети с СД1 стали получать статус инвалида детства не на короткий срок, а сразу до 18 лет², следовательно, часть пациентов перестала обращаться в стационар для оформления соответствующих бумаг и не вошла в число участников опросов 2020–2021 и 2025 гг. Кроме этого, пандемия COVID-19 также внесла свой вклад в госпитализацию пациентов с СД1, повлияв на участников опроса 2020–2021 гг.

Активное распространение НМГ привело не только к улучшению показателей контроля глюкозы у пациентов с СД1, но и к пересмотру взглядов медицинского сообщества на целевые значения гликемического контроля. Чтобы продемонстрировать, как менялись рекомендации по самоконтролю у детей и подростков, мы проанализировали Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, изданные в 2015–2025 гг. (табл. 2) [12–17], и сопоставили эти изменения с результатами опросов.

Результаты опросов с 2016 по 2025 г. отражают то, как одновременно с изменениями в клинических рекомендациях меняется популяция детей и подростков с СД1. Первый опрос проводился вскоре после принятия ГОСТ Р ИСО 15197–2015³, регламентирующего точность работы глюкометра. В ответах на вопросы пациенты больше уделяли внимание характеристикам глюкометра – точности и удобству. Практически все пациенты сообщили о частоте использования глюкометра в соответствии с действовавшими на тот момент клиническими рекомендациями (рис. 3, табл. 2) [4].

Между первым и вторым опросами прошло несколько важных событий, значительно повлиявших на жизнь детей и подростков с СД1, что могло сказаться на результатах исследования в 2020–2021 гг. С 2018 г. в нашей стране началось массовое внедрение ФМГ, благодаря чему число детей, использующих НМГ, выросло в несколько раз [1, 3].

Преимущества новых технологий привели в 2019 г. к принятию более низких целевых значений самоконтроля Российской ассоциацией эндокринологов вслед за рекомендациями Международного общества детского и подросткового диабета (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes – ISPAD), опубликованными в 2018 г. [18]; кроме этого, появились рекомендации чаще проводить измерения глюкозы [19]. Однако пункты, регламентирующие количество измерений с помощью глюкометра у пациентов, применяющих НМГ, на тот момент еще не были разработаны (табл. 2).

● **Таблица 2.** Изменение целевых значений контроля глюкозы в клинических рекомендациях 2015–2025 гг.

● **Table 2.** Changes in target glucose levels in 2015–2025 clinical guidelines

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом	2015 [12], 2017 [13]	2019 [14], 2021 [15]	2023 [16], 2025 [17]
Целевой HbA1c	<7,5% (оптимальный)		<7,0%
ГП натощак	4,0–8,0 ммоль/л		4,0–7,0 ммоль/л
ГП через 2 ч после еды	5,0–10,0 ммоль/л		5,0–10,0 ммоль/л
ГП на ночь / ночью	6,7–10 / 4,5–9,0 ммоль/л		4,4–7,8 ммоль/л
Количество измерений глюкозы	4–6 раз в сут.	6–10 раз в сут.	≥6 раз в сут.
Количество измерений глюкометром при использовании НМГ при использовании ФМГ	-	-	≥4 раза в сут. ≥2 раза в сут.
При использовании НМГ	-	-	Время в целевом диапазоне >70% и др.

Примечание. HbA1c – гликированный гемоглобин; ГП – глюкоза плазмы; НМГ – непрерывный мониторинг глюкозы, ФМГ – флеш-мониторинг глюкозы.

² Постановление Правительства РФ от 27 июня 2019 г. N 823 «О внесении изменений в Правила признания лица инвалидом». Режим доступа: <https://base.garant.ru/72281066/>.
³ 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>.

в красный цвет) и гипергликемии (значения окрашены в желтый цвет) с последующей перепроверкой показателей после купирования соответствующего эпизода.

Кроме этого, пациентка отмечает в дневнике дозу инсулина пролонгированного действия (метки окрашены в черный цвет), периодически вносит отметки о дозах инсулина ультракороткого действия и соответствующее количество хлебных единиц (метки окрашены в серый цвет). Все эти заметки позволяют пациентке в дальнейшем анализировать потребность в дозе инсулина в зависимости от показателей гликемии и количества углеводов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные технологии активно внедряются в жизнь детей и подростков с СД1. Массовое применение НМГ повлияло на процедуры и результаты самоконтроля глюкозы. Сравнение результатов опросов 2016–2025 гг. продемонстрировало значительное снижение HbA1c, рост процента пациентов, достигающих целевые значения самоконтроля, связь постоянного использования

НМГ и ежедневного контроля глюкозы с помощью глюкометра с достижением компенсации СД1.

Исследование 2025 г. выявило продолжающийся рост применения НМГ по сравнению с 2020–2021 г. – все опрошенные пациенты используют НМГ. Одновременно с ростом распространенности использования систем НМГ отмечено снижение частоты определений глюкозы в течение дня с их помощью.

Выявлена положительная тенденция – увеличение количества пациентов, перепроверяющих значения НМГ в различных ситуациях с помощью глюкометра; сокращение числа тех, кто делает это не каждый день.

Роль глюкометров в современной практике заключается в перепроверке результатов НМГ, особенно при гипо- и гипергликемии и несоответствии значений глюкозы самочувствию пациента, что важно в ситуациях, требующих принятия решений по коррекции инсулинотерапии.



Поступила / Received 20.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 09.09.2025

Принята в печать / Accepted 12.09.2025

Список литературы / References

1. Лаптев ДН. Сахарный диабет 1 типа у детей: впереди взрослая жизнь. *Сахарный диабет*. 2025;28(1):18–25. <https://doi.org/10.14341/DM13252>. Laptev DN. Type 1 diabetes in children: adulthood ahead. *Diabetes Mellitus*. 2025;28(1):18–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13252>.
2. Dovc K, Lanzinger S, Cardona-Hernandez R, Tauschmann M, Marigliano M, Cherubini V et al. Association of Achieving Time in Range Clinical Targets With Treatment Modality Among Youths With Type 1 Diabetes. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e230077. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.0077>.
3. Римская АМ, Краснови́дова АЕ, Витебская АВ. Практические аспекты применения Flash-мониторинга глюкозы по результатам анкетирования детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2023;26(1):39–48. <https://doi.org/10.14341/DM12889>. Rimskaia AM, Krasnovidova AE, Vitebskaya AV. Practicalities of Flash-monitoring systems utilization in the questionnaire survey of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(1):39–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12889>.
4. Витебская АВ. Преимущества современного глюкометра в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2016;(7):124–127. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-7-124-127>. Vitebskaya AV. Advantages of the new glucose meter in pediatric practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(7):124–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-7-124-127>.
5. Витебская АВ, Краснови́дова АЕ, Римская АМ. Факторы, влияющие на выбор и использование глюкометров при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Медицинский совет*. 2022;(12):64–70. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-12-64-70>. Vitebskaya AV, Krasnovidova AE, Rimskaia AM. Factors affecting the choice and usage of glucometers in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(12):64–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-12-64-70>.
6. Elbalsky M, Haszard J, Smith H, Kuroko S, Galland B, Oliver N et al. Effect of divergent continuous glucose monitoring technologies on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabet Med*. 2022;39(8):e14854. <https://doi.org/10.1111/dme.14854>.
7. Zhou Y, Sardana D, Kuroko S, Haszard JJ, de Block MI, Weng J et al. Comparing the glycaemic outcomes between real-time continuous glucose monitoring (rt-CGM) and intermittently scanned continuous glucose monitoring (isCGM) among adults and children with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2024;41(3):e15280. <https://doi.org/10.1111/dme.15280>.
8. Maiorino MI, Signorile S, Maio A, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L et al. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1146–1156. <https://doi.org/10.2337/dc19-1459>.
9. Tauschmann M, Hermann JM, Freiberg C, Papsch M, Thon A, Heidtmann B et al. Reduction in Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypoglycemia in Pediatric Type 1 Diabetes During the First Year of Continuous Glucose Monitoring: A Multicenter Analysis of 3,553 Subjects From the DPV Registry. *Diabetes Care*. 2020;43(3):e40–e42. <https://doi.org/10.2337/dc19-1358>.
10. Cardona-Hernandez R, Schwandt A, Alkandari H, Bratke H, Chobot A, Coles N et al. Glycemic Outcome Associated With Insulin Pump and Glucose Sensor Use in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. Data From the International Pediatric Registry SWEET. *Diabetes Care*. 2021;44(5):1176–1184. <https://doi.org/10.2337/dc20-1674>.
11. Лаптев ДН, Безлепкина ОБ, Демина ЕС, Малиевский ОА, Никитина ИЛ, Самойлова ЮГ, Петеркова ВА. Результаты клинической апробации системы FreeStyle Libre у детей с сахарным диабетом 1 типа: улучшение гликемического контроля в сочетании со снижением риска тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза. *Проблемы эндокринологии*. 2022;68(3):86–92. <https://doi.org/10.14341/probl12877>. Laptev DN, Bezlepina OB, Demina ES, Maliievskiy OA, Nikitina IL, Samoilova IG, Peterkova VA. Evaluation of FreeStyle Libre in pediatric t1dm: improved glycemic control, reduction in diabetic ketoacidosis and severe hypoglycemia. *Problemy Endokrinologii*. 2022;68(3):86–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12877>.
12. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР, Григорьев ОП, Есаян РМ, Калашников ВЮ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (7-й выпуск). *Сахарный диабет*. 2015;18(15):1–112. <https://doi.org/10.14341/DM7078>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, Kalashnikov VYu et al. Standards of specialized diabetes care. (7th edition). *Diabetes Mellitus*. 2015;18(15):1–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM7078>.
13. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным – 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017;20(15):1–121. <https://doi.org/10.14341/DM2017158>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(15):1–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2017158>.
14. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным – 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(15):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM22151/>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(15):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM22151/>.
15. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, Мокрышева НГ, Викулова ОК, Галстян ГР и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 10-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2021;24(15):1–148. <https://doi.org/10.14341/DM12802>. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Vikulova OK, Galstyan GR et al. Standards of specialized diabetes care. 10th edition. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(15):1–148. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12802>.

16. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkin OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
17. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Сухарева ОЮ (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 12-й выпуск. М.; 2025.
18. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):105–114. <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>.
19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Викулова ОК, Галстян ГР, Кураева ТЛ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным – 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. <https://doi.org/10.14341/DM221S1/>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Vikulova OK, Galstyan GR, Kuraeva TL et al. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM221S1/>.
20. Miller KM, Hermann J, Foster N, Hofer SE, Rickels MR, Danne T et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. 2020;43(1):e1–e2. <https://doi.org/10.2337/dc19-1214>.
21. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО, Мокрышева НГ, Андреева ЕН, Безлепкина ОБ и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом – 11-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2023;26(2S):1–157. <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, Mokrysheva NG, Andreeva EN, Bezlepkin OB et al. Standards of Specialized Diabetes Care 11th Edition. *Diabetes Mellitus*. 2023;26(2S):1–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM13042>.
22. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Лаптев ДН, Кураева ТЛ, Еремина ИА, Титович ЕВ и др. *Клинические рекомендации Сахарный диабет 1 типа у детей*. 2025 г. Режим доступа: [https://algon.ru/post/nkr00287-Saharnii_diabet_1_tipa_u_detei_2025_g_\(odobreno_NPS_MZ_RF\)](https://algon.ru/post/nkr00287-Saharnii_diabet_1_tipa_u_detei_2025_g_(odobreno_NPS_MZ_RF)).
23. Eichenlaub M, Pleus S, Rothenbühler M, Bailey TS, Bally L, Brazg R et al. Comparator Data Characteristics and Testing Procedures for the Clinical Performance Evaluation of Continuous Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Technol Ther*. 2024;26(4):263–275. <https://doi.org/10.1089/dia.2023.0465>.
24. Pleus S, Eichenlaub M, Eriksson Boija E, Fokkert M, Hinzmann R, Jendle J et al. The Need for Standardization of Continuous Glucose Monitoring Performance Evaluation: An Opinion by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Working Group on Continuous Glucose Monitoring. *J Diabetes Sci Technol*. 2024;14:19322968241296097. <https://doi.org/10.1177/19322968241296097>.

Вклад авторов: все 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:

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

Тоболева София Александровна, 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 the authors:

Alisa V. Vitebskaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Childhood Diseases, Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia; dr.vitebskaya@gmail.com

Sofia A. Toboleva, Student of Filatov Clinical Institute of Child Health, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 19, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Ожирение у сибсов, связанное с полиморфизмом гена рецептора лептина (*LEPR: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*)

Н.В. Евдокимова^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, В.П. Новикова¹, Н.Г. Лукина², А.С. Бунтовская³, А.Е. Трандина³, Р.И. Глушаков^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

² Детская городская поликлиника №35, детское поликлиническое отделение №47; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 4

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова; 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Резюме

В данной статье мы сообщаем о двух случаях ожирения у сибсов, связанных с полиморфизмом гена рецептора лептина (*LEPR: c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*).

На сегодняшний день известно более 9 тыс. полиморфных вариантов этого гена. Одним из наиболее изученных является полиморфизм *p.Arg223Gln*, который приводит к замене аминокислоты во внеклеточной области рецептора, общей для всех его изоформ. Именно для данного полиморфизма установлена взаимосвязь с избыточной массой тела и ожирением. Согласно данным зарубежной литературы, у пациентов с ранним началом быстро прогрессирующих тяжелых морбидных форм ожирения и гиперфагическим пищевым поведением было описано несколько десятков случаев мутаций *LEPR*.

На основании изученных нами клинических случаев мы обсуждаем особенности течения данного «фенотипа» ожирения, выбор тактики дальнейшего наблюдения, возможности лечения. В настоящее время продолжается амбулаторное наблюдение обоих пациентов. С матерью проведена беседа о необходимости строгого соблюдения принципов питания, ограничения свободного доступа к продуктам. Предложена низкокалорийная диета с низким содержанием углеводов и жиров на 6 мес. Общий калораж пищи, рекомендованный для мальчика, 1700 ккал/сут, для девочки, – 1200 ккал/сут. Семья направлена на консультацию психотерапевта с целью изменения пищевого поведения. Составлена индивидуальная программа контрольных осмотров детского эндокринолога и обследования детей на последующие 12 мес.

Ключевые слова: ожирение, полиморфизм генов, *LEPR*, дети, сибсы

Для цитирования: Евдокимова НВ, Новикова ВП, Лукина НГ, Бунтовская АС, Трандина АЕ, Глушаков РИ. Ожирение у сибсов, связанное с полиморфизмом гена рецептора лептина (*LEPR: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*). *Медицинский совет*. 2025;19(19):108–113. <https://doi.org/10.21518/ms2025-321>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity in sibs associated with leptin receptor gene polymorphism (*LEPR: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*)

Nina V. Evdokimova^{1✉}, posohova.nina2014@yandex.ru, Valeriya P. Novikova¹, Nataliya G. Lukina², Alexandra S. Buntovskaya³, Alexandra E. Trandina³, Ruslan I. Glushakov^{1,3}

¹ St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia

² Children's City Polyclinic No. 35, Children's Polyclinic Department No. 47; 4, Kostyushko St., St Petersburg, 196247, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia

Abstract

In this article, we report two cases of obesity in sibs associated with a leptin receptor (*LEPR*) gene polymorphism (*LEPR: c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*). To date, more than 9 thousand polymorphic variants of this gene have been identified. The *p.Arg223Gln* polymorphism leading to an amino acid substitution in the extracellular domain of a receptor that is common to all its isoforms is one of the best-investigated polymorphisms. An association was found between this polymorphism and increased weight and obesity. Several dozen cases of *LEPR* mutations in patients with early onset of rapidly progressive severe morbid obesity and hyperphagic eating behaviour have been described in foreign literature. We discuss the features of the course of this obesity "phenotype", the choice of further follow-up strategy, and treatment options based on the clinical cases that we studied. Currently, both patients continue to be followed up in outpatient settings. The doctor gave their mother a talk about the need for strict adherence to a healthy dietary pattern, and restricting children's access to food products. A low-calorie diet with a low carb and fat content for 6 months has been recommended. The total caloric content of food recommended for a boy is 1700 kcal/day, and for a girl – 1200 kcal/day. The family was referred for psychotherapy to change their eating behaviour. An individual 12-month program including pediatric endocrinology follow-up appointments and clinical examinations of children was created.

Keywords: obesity, gene polymorphism, *LEPR*, children, siblings

For citation: Evdokimova NV, Novikova VP, Lukina NG, Buntovskaya AS, Trandina AE, Glushakov RI. Obesity in sibs associated with leptin receptor gene polymorphism (*LEPR*: C.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):108–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-321>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в связи с недостаточной эффективностью методов лечения ожирения и профилактических мероприятий особое значение приобретает изучение генетического вклада в его высокую распространенность во всех возрастных группах [1, 2]. Для выявления связи между геномными вариантами (чаще изучают однонуклеотидные полиморфизмы) и фенотипическими признаками ожирения, в том числе и у детей, в настоящее время используют метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) [3]. К одним из наиболее изученных относятся гены метаболизма лептина. К наиболее часто встречаемым генетическим вариантам, ассоциированным с ожирением, относятся гомозиготы по *LEPR*: c.109A>G, p.Lys109Arg (rs1137100) и *LEPR*: c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101) [4]. Однако результаты научных исследований полиморфных локусов гена лептина (*LEP*) и его рецептора (*LEPR*) по влиянию на массу во взрослой и детской популяции противоречивы. В работе К.Д. Иевлевой и др. из ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» г. Иркутска не было выявлено наличия ассоциации полиморфного локуса гена *LEPR*: c.233A>G, (rs1137101) с антропометрическими признаками избыточной массы тела и ожирения у девочек подросткового возраста [5]. У жителей Шри-Ланки с избыточным весом и ожирением ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$) полиморфизм был связан с индексом массы тела ($p = 0,04$) и окружностью талии ($p = 0,02$), при этом аллель варианта повышал риск ожирения [6]. В то же время широкомасштабных исследований для определения роли полиморфизма гена рецептора лептина в развитии ожирения не проводилось.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Во время профилактического осмотра в рамках диспансеризации в школе врачом урологом-андрологом был осмотрен мальчик М. 14 лет. У ребенка отмечались ожирение и маленькие размеры половых органов. Врачом дано направление на консультацию к детскому эндокринологу по месту жительства.

Родители с ребенком обратились на амбулаторный прием к специалисту. При расспросе пациента и его семьи было установлено, что ребенок от 3-й беременности, 2-х срочных родов, протекавших без особенностей, масса тела при рождении 3885 г, рост 53 см. Находился на естественном вскармливании. Прикормы введены с 5 мес. В 9 мес. масса тела 9200 г, рост 72,5 см. В 1,8 года масса тела 13,5 кг. С 2 лет мама отмечает у мальчика неконтролируемый повышенный аппетит. Травм, операций не было. Аллергоанамнез не отягощен. Наблюдается у ортопеда

с диагнозом «плоско-вальгусные стопы». Привит по национальному календарю. При изучении наследственности выявлено, что родители имеют высокие показатели роста и нормальную массу тела. Есть младшая сестра, которая страдает ожирением с раннего возраста. Оба ребенка родились и проживали ранее в Азербайджане. Близкородственный брак родители отрицали.

Первый раз ребенок консультирован детским эндокринологом в возрасте 6 лет. Его рост составлял 126 см, масса тела – 35 кг. Было проведено стандартное клинико-лабораторное и инструментальное обследование. По результатам выявлена гиперинсулинемия (уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) 15 МкМЕ/мл). Даны рекомендации по питанию и режиму физических нагрузок. В последующем до 14 лет к врачу – детскому эндокринологу родители с ребенком не обращались.

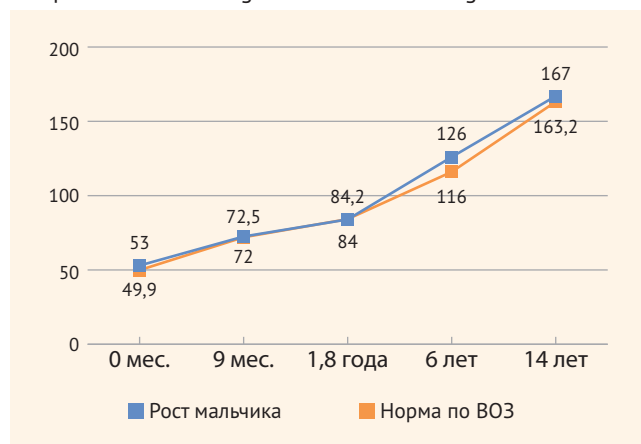
На момент осмотра при объективном обследовании физическое развитие среднее: рост 167 см, масса тела – 94 кг ($SDS \text{ ИМТ} = 4,04$), индекс массы тела (ИМТ) – $33,7 \text{ кг/м}^2$, окружность талии (ОТ) – 105 см (рис. 1, 2).

Кожные покровы обычной окраски, мраморность, гиперпигментация в местах естественных складок (шея, подмышечная область, локти, паховая область). На коже боковых поверхностей живота, плеч, поясницы, подколенных областях множественные багровые, розовые и белые «стрии». Ложная гинекомастия. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена с акцентом на животе. При пальпации печени ее край определяется по нижнему краю правой реберной дуги. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Отмечалось оволосение на лобке. Половое развитие по Таннеру II стадия P1-2 G1, V testis 4 мл. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Данные лабораторного исследования представлены в табл. 1.

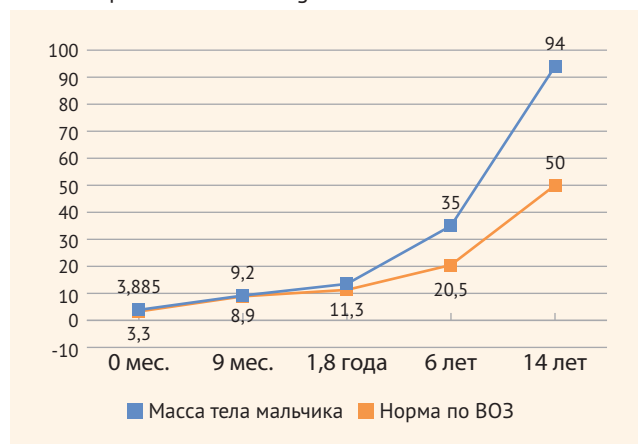
У ребенка сохранялась гиперинсулинемия, отмечалась гиперлептинемия, снижение уровня половых гормонов. При кариотипировании выявлен нормальный мужской кариотип – 46, XY. При инструментальном обследовании по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов мошонки размеры яичек и придатков соответствовали II стадии полового развития по Таннеру. Для исключения гипогонадотропного гипогонадизма мальчику была проведена стимуляционная проба с аналогом ГН-РГ диферелином. По ее результатам установлено, что задержка полового развития была связана с ожирением.

По данным УЗИ печени выявлены эхо-признаки, характерные для неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). По результатам биоимпедансометрии отмечалось значительное увеличение жировой массы (40 кг). Показатель в 4,5 раза превышал нормальные значения для данного пола и возраста.

- **Рисунок 1.** Динамика изменения роста (в см) мальчика в сравнении со средними показателями по данным ВОЗ [7]
 ● **Figure 1.** Dynamics of growth change (in cm) of the boy compared to the average indicators according to WHO data



- **Рисунок 2.** Динамика изменения массы тела (в кг) ребенка в сравнении со средними показателями по данным ВОЗ
 ● **Figure 2.** Dynamics of change in body weight (in kg) of the child compared to the average WHO data



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

На прием в поликлинику была приглашена родная младшая сестра (девочка С. 9 лет). Ранее родители к специалисту с ребенком не обращались. Мама пациентки предъявляла жалобы на чувство голода и усиленный аппетит у дочери. С ее слов, она обратила внимание на это с 6 мес. Антропометрические показатели к этому времени составили – рост 67,5 см, масса тела 11 кг. Девочка находилась на естественном вскармливании, в том числе в ночное время, каждые 2,5–3 ч, с 6 мес. введены прикормы. В 12 мес. у девочки был рост 75 см, масса тела – 14 кг. Грудное молоко в питании сохранялось до 2 лет.

В настоящее время из анализа пищевого дневника выявлено, что у девочки 6 приемов пищи, предпочитает сладкое, мучные продукты, полуфабрикаты. Один раз в неделю посещает бассейн вместе со старшим братом.

Из анамнеза жизни обращала на себя внимание большая масса тела при рождении – 4000 г. Наблюдается у травматолога-ортопеда с диагнозом «плоско-вальгусные стопы».

На момент осмотра рост ребенка 125 см, масса тела – 43 кг (SDS ИМТ = 3,1), ИМТ – 27,5 кг/м², ОТ – 82 см (рис. 3, 4).

Кожные покровы обычной окраски, гиперпигментация и сухость локтей. На коже боковых поверхностей живота, плеч множественные багровые и розовые «стрии». Подкожная жировая клетчатка развита избыточно, распределена с акцентом на животе. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. Половое развитие по Таннеру I стадия P1 Ma1 Me. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Данные лабораторного исследования представлены в табл. 2.

У ребенка выявлена гиперинсулинемия, гиперхолестеринемия, гиперлептинемия. При кариотипировании выявлен нормальный женский кариотип – 46, XX. По данным УЗИ органов брюшной полости значимых патологических изменений не выявлено. По результатам биоимпедансометрии также отмечалось значительное увеличение жировой массы (31 кг). Показатель в 3,3 раза превышал нормальные значения для данного пола и возраста.

- **Таблица 1.** Результаты лабораторного исследования мальчика М. 14 лет

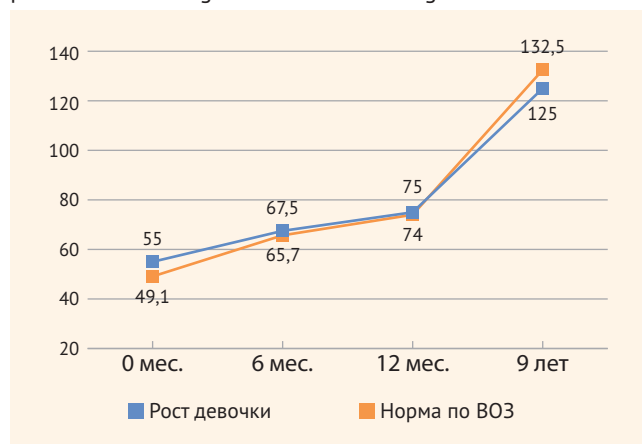
- **Table 1.** Results of laboratory examination of boy M. 14 years old

Биохимический анализ крови	
Показатель	Результат
Глюкоза, ммоль/л	3,8
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	34
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	37
Холестерин, ммоль/л	4,6
Гормональный статус	
ИРИ, мкМЕ/мл	33
Лептин, нг/мл	21,8
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	2,1
Тироксин свободный, пмоль/л	16,2
Тестостерон свободный, нмоль/л	0,8
Лютеинизирующий гормон мМЕ/мл	0,1
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	0,2

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Учитывая, что оба ребенка имели большую массу тела при рождении, избыточные прибавки массы тела на первом году жизни, тяжелое, медленно прогрессирующее ожирение, гиперфагию, родителей с нормальной массой тела, наличие у мальчика задержки полового развития, по результатам обследования – гиперинсулинемии, гиперлептинемии, значительное увеличение жировой массы при исследовании компонентного состава тела, было высказано предположение о моногенном типе ожирения. Семье было предложено генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора лептина *LEPR*: 233A>G. Оно проводилось в рамках государственного задания (номер в ЕГИСУ НИОКТР AAAA-A19-119031290063-7). Исследование *LEPR*:

● **Рисунок 3.** Динамика изменения роста (в см) девочки в сравнении со средними показателями по данным ВОЗ
 ● **Figure 3.** Dynamics of change in girl's height (in cm) in comparison with average indicators according to WHO data



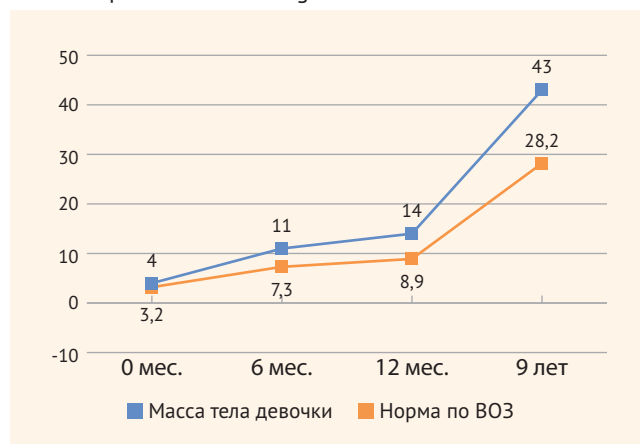
c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101) выполнялось наборами «SNP-ЭКСПРЕСС» методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (Литех (Россия)), где амплифицируются параллельно две реакции с двумя аллель-специфичными праймерами, детектируется сигнал по каналу FAM. Генотипирование исследуемых образцов геномной ДНК проводилось в режиме реального времени на амплификаторе (RT-PCR) ДТ-Прайм (ДНК-Технология (Россия)). Оно проводилось на базе отдела медико-биологических исследований научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия). Результат исследования: у обоих детей выявлен гомозиготный патологический генотип *GG* полиморфизма *LEPR: c.233A>G*.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все больше исследований посвящено изучению вклада полиморфизмов в развитие полигенного ожирения, в том числе связанных с геном *LEPR* [8]. К наиболее часто встречаемым генетическим вариантам, ассоциированным с ожирением, относятся гомозиготы по *LEPR: c.109A>G, p.Lys109Arg (rs1137100)* и *LEPR: c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)* [4]. В данной статье мы сообщаем о 2 случаях ожирения у sibсов, связанных с полиморфизмом гена-рецептора лептина (*LEPR: c.233A>G, p.Arg223Gln (rs1137101)*), обсуждаем особенности его течения, выбор тактики дальнейшего наблюдения, возможности лечения.

Практически все исследования, посвященные изучению фенотипических особенностей полиморфизма гена *LEPR*, выполнены у взрослых. В работе M. Daghestani et al. было показано, что в Саудовской Аравии не было обнаружено различий в частотах генотипов полиморфизма *LEPR: c.233A>G* между пациентками с нормальным весом и женщинами с ожирением. Однако стратификация по аллелям выявила значительно более высокий ИМТ, окружность талии и бедер, уровень лептина, инсулина, глюкозы натощак, а также более низкие уровни грелина у женщин с ожирением, имеющих патологическую аллель *G* [9].

● **Рисунок 4.** Динамика изменения массы тела (в кг) ребенка в сравнении со средними показателями по данным ВОЗ
 ● **Figure 4.** Dynamics of change in body weight (in kg) of the child compared to the average WHO data



● **Таблица 2.** Результаты лабораторного исследования девочки С. 9 лет

● **Table 2.** Results of laboratory examination of the girl S., 9 years old

Биохимический анализ крови	
Показатель	Результат
Глюкоза, ммоль/л	4,4
Аспартатаминотрансфераза, ЕД/л	29
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	35
Холестерин, ммоль/л	5,2
Гормональный статус	
ИРИ, мкМЕ/мл	30
Лептин, нг/мл	41,5
Тиреотропный гормон, мкМЕ/мл	1,8
Тироксин свободный, пмоль/л	15,5

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин.

Группа ученых из Уфы под руководством Д.Ш. Авзалетдиновой установили, что генотип *GG* полиморфного локуса *rs1137100* гена *LEPR* ассоциирован с паттернами пищевого поведения [10].

Ряд авторов предполагают, что мутации гена *LEPR* могут быть факторами риска развития НАЖБП, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, синдрома поликистозных яичников лиц женского пола [8, 10].

Исследования распространенности мутации гена рецептора лептина и его взаимосвязи с патологическими состояниями в детской популяции немногочисленны. В работе N. Yiannakouris et al. выявлена ассоциация носительства полиморфного варианта гена *LEPR* с увеличением индекса массы тела и процента подкожной жировой клетчатки [11–14]. Установлена ассоциация варианта *rs1137100* гена лептинового рецептора с ожирением у подростков. Факторами риска можно считать

генотипы AG и GG этого гена [8, 15–17]. В 2020 г. учеными из Китая проводилось исследование, целью которого было выявить полиморфизм гена *LEPR rs1137101* и определить частоты этого однонуклеотидного полиморфизма SNP у 200 детей с нормальным нутритивным статусом дошкольного возраста. У детей в возрасте 3–5 лет наибольший удельный вес приходился на генотип G/G (67%), а наименьший – на генотип A/A (5%). Частоты аллелей G и A составили 0,81 и 0,19 соответственно [12, 18–20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время продолжается амбулаторное наблюдение обоих пациентов. С матерью проведена беседа о необходимости строгого соблюдения принципов питания, ограничения свободного доступа к продуктам. Предложена низкокалорийная диета с низким содержанием углеводов и жиров на 6 мес. Общий калораж пищи, рекомендованный для мальчика, 1700 ккал/сут, для

девочки, – 1200 ккал/сут. Семья направлена на консультацию психотерапевта с целью изменения пищевого поведения. Составлена индивидуальная программа контрольных осмотров детского эндокринолога и обследования детей на последующие 12 мес.

Генетические факторы остаются неизменными в течение жизни и могут быть определены уже в раннем возрасте. В связи с этим внимание врачей должно быть акцентировано на детей в случае быстрой прибавки массы тела на первом году жизни. Если при этом также наблюдаются нарушение чувства сытости, интенсивная гиперфагия и стремление к еде. Проведение молекулярно-генетического исследования и его оценка важны для персонализированного подхода к пациентам, выработке тактики их обследования и наблюдения, прогнозирования возможных рисков и их предотвращения.



Поступила / Received 10.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2025
Принята в печать / Accepted 25.07.2025

Список литературы / References

1. Бережная ИВ, Симакова МА, Захарова ИН. Ожирение – важная педиатрическая проблема, которой педиатры и эндокринологи должны заниматься вместе. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
2. Berezhnaya IV, Simakova MA, Zakharova IN. Obesity is an important pediatric problem that paediatricians and endocrinologists should address together. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;(4):346–350. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
3. Евдокимова НВ, Шогирадзе ЛД, Похлебкина АА, Петренко ЮВ, Михнина ЕА, Новикова ВП и др. Генетические детерминанты ожирения у девочек-подростков. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2024;69(2):65–71. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-711>.
4. Evdokimova NV, Shogiradze LD, Pokhlebkina AA, Petrenko YuV, Mikhniina EA, Novikova VP et al. Genetic determinants of obesity in adolescent girls. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2024;69(2):65–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2024-69-2-65-711>.
5. Panera N, Mandato C, Crudele A, Bertrando S, Vajro P, Alisi A. Genetics, epigenetics and transgenerational transmission of obesity in children. *Front Endocrinol*. 2022;13:1006008. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1006008>.
6. Киселева АВ, Мешков АН, Ершова АИ, Сотникова ЕА, Иванова АА, Сметнев СА и др. Генетика ожирения: современное состояние проблемы. *Профилактическая медицина*. 2021;24(12):89–96. <https://doi.org/10.17116/profmed20212412189>.
7. Kiseleva AV, Meshkov AN, Ershova AI, Sotnikova EA, Ivanova AA, Smetnev SA et al. Obesity genetics: current state of the problem. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(12):89–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212412189>.
8. Иевлева КД, Рычкова ЛВ, Шенеман ЕА, Баирова ТА. Полиморфный локус Q223R гена *LEPR* и ожирение. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):170–174. <https://doi.org/10.12737/23419>.
9. Ievleva KD, Rychkova LV, Sheneman EA, Bairova TA. Q223R polymorphism of the *LEPR* and obesity. *Acta Biomedica Scientifica*. 2016;1(5):170–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.12737/23419>.
10. Illangasekera YA, Kumarasiri PV, Fernando DJ, Dalton CF. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):34. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4898-4>.
11. Грицинская ВЛ, Новикова ВП. Физическое развитие детей в Санкт-Петербурге: к дискуссии о методах оценки. *Педиатрия*. 2019;10(2):33–36. <https://doi.org/10.17816/PED10233-36>.
12. Gritinskaya VL, Novikova VP. Physical development of children in St. Petersburg: to the discussion about methods of evaluation. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2019;10(2):33–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/PED10233-36>.
13. Кочетова ОВ, Шангареева ЗА, Викторова ТВ, Корытина ГФ, Викторов ВВ. Ассоциация вариантов генов *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647* и *NPY rs16147* с ожирением и пищевым поведением подростков: исследование «случай-контроль». *Вопросы современной педиатрии*. 2022;21(3):242–252. <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>.
14. Kochetova OV, Shangareeva ZA, Viktorova TV, Korytina GF, Viktorov VV. Correlations of Gene Variants *LEP rs2167270*, *LEPR rs1137100*, *GHRL rs696217*, *rs27647*, and *NPY rs16147* with Obesity and Adolescent Eating Behavior: Case-Control Study. *Current Pediatrics*. 2022;21(3):242–252. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v21i3.2428>.
15. Daghestani M, Purohit R, Daghestani M, Daghestani M, Warsy A. Molecular dynamic studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211381>.
16. Авзалетдинова ДШ, Кочетова ОВ, Булгакова АЗ, Моругова ТВ. Пищевое поведение и аллельные варианты гена рецептора лептина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: одноцентровое поперечное исследование. *Сеченовский вестник*. 2023;14(1):15–26. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>.
17. Avzaletdinova DSh, Kochetova OV, Bulgakova AZ, Morugova TV. Eating behavior and allelic variants of the leptin receptor gene in patients with type 2 diabetes: single center cross-sectional study. *Sechenov Medical Journal*. 2023;14(1):15–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2023.14.1.15-26>.
18. Yiannakouris N, Yannakoulia M, Melistas L, Chan JL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4434–4439. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7842>.
19. Li M-G, Ding G-L, Chen X-J, Lu XP, Dong LJ, Yang XF et al. Association of serum and follicular fluid leptin concentrations with granulosa cell phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 expression in fertile patients with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(12):4771–4776. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0978>.
20. Firsova L, Evdokimova N, Shogiradze L, Pokhlebkina A, Petrenko Yu, Mikhniina E et al. Gene polymorphisms associated with obesity in adolescent girls. *BMI Paediatrics Open*. 2024;8(5):A74. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2024-EPAC.166>.
21. Ali EMM, Diab T, Elsaid A, El Daim HAA, Elshazli RM, Settin A. Fat mass and obesity-associated (*FTO*) and leptin receptor (*LEPR*) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects. *Arch Physiol Biochem*. 2021;127(1):28–36. <https://doi.org/10.1080/13813455.2019.1573841>.
22. Patel P, Selvaraju V, Babu JR, Wang X, Geetha T. Racial Disparities in Methylation of *NRF1*, *FTO*, and *LEPR* Gene in Childhood Obesity. *Genes*. 2022;13(11):2030. <https://doi.org/10.3390/genes13112030>.
23. Raskilene A, Smalinskiene A, Kriaucioniene V, Lesauskaite V, Petkeviciene J. Associations of *MC4R*, *LEP*, and *LEPR* Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes*. 2021;12(6):949. <https://doi.org/10.3390/genes12060949>.
24. Amorim MR, Wang X, Aung O, Bevans-Fonti S, Anokye-Danso F, Ribeiro C et al. Leptin signaling in the dorsomedial hypothalamus couples breathing and metabolism in obesity. *Cell Rep*. 2023;42(12):113512. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113512>.
25. George A, Navi S, Nanda P, Daniel R, Anand K, Banerjee S et al. Clinical and molecular characterisation of children with monogenic obesity: a case series. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2024;30(2):104–109. <https://doi.org/10.5114/pedm.2024.140934>.
26. Górczyńska-Kosiorz S, Kosiorz M, Dziegielewska-Gęsiak S. Exploring the Interplay of Genetics and Nutrition in the Rising Epidemic of Obesity and Metabolic Diseases. *Nutrients*. 2024;16(20):3562. <https://doi.org/10.3390/nu16203562>.
27. Zorn S, von Schnurbein J, Schirmer M, Brandt S, Wabitsch M. Measuring hyperphagia in patients with monogenic and syndromic obesity. *Appetite*. 2022;178:106161. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2022.106161>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова

Написание текста – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, Н.Г. Лукина

Сбор и обработка материала – А.С. Бунтовская, А.Е. Трандина, Р.И. Глушаков, Н.В. Евдокимова, Н.Г. Лукина

Обзор литературы – Н.Г. Лукина, А.Е. Трандина, Н.В. Евдокимова

Анализ материала – Р.И. Глушаков, А.С. Бунтовская, Н.В. Евдокимова

Редактирование – Н.В. Евдокимова, А.Е. Трандина, Н.Г. Лукина

Утверждение окончательного варианта статьи – Н.В. Евдокимова, В.П. Новикова, Р.И. Глушаков

Contribution of authors:

Concept of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova

Text development – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova, Nataliya G. Lukina

Collection and processing of material – Alexandra S. Buntovskaya, Alexandra E. Trandina, Ruslan I. Glushakov, Nina V. Evdokimova, Nataliya G. Lukina

Literature review – Nataliya G. Lukina, Alexandra E. Trandina, Nina V. Evdokimova

Material analysis – Ruslan I. Glushakov, Alexandra S. Buntovskaya, Nina V. Evdokimova

Editing – Nina V. Evdokimova, Alexandra E. Trandina, Nataliya G. Lukina

Approval of the final version of the article – Nina V. Evdokimova, Valeriya P. Novikova, Ruslan I. Glushakov

Информация об авторах:

Евдокимова Нина Викторовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

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

Лукина Наталья Геннадьевна, врач – детский эндокринолог, Детская городская поликлиника №35, детское поликлиническое отделение №47; 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 4; <https://orcid.org/0009-0002-2608-0259>; natashalukina2016@yandex.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., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; начальник 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/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

Information about the authors:

Nina V. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9812-6899>; posohova.nina2014@yandex.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Pediatric Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of "Medical and Social Problems in Pediatrics"; St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>

Nataliya G. Lukina, Pediatric Endocrinologist, Children's City Polyclinic No. 35, Children's Polyclinic Department No. 47; 4, Kostyushko St., St Petersburg, 196247, Russia ; <https://orcid.org/0009-0002-2608-0259>; natashalukina2016@yandex.ru

Alexandra S. Buntovskaya, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics at the Cell Technology Research Laboratory, 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 at the Tissue Engineering Research Laboratory, 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.), Associate Professor of the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; Head of the Department of Biomedical Research at the Research Center, Military Medical Academy named after S.M. Kirov; 6, Akademik Lebedev St., St Petersburg, 194044, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0161-5977>; glushakoffruslan@yandex.ru

Влияние лираглутида на уровни адипокинов и инкретинов у детей с ожирением

Т.В. Чубаров^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

В.А. Петеркова³, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

О.А. Жданова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

О.Г. Шаршова¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

И.В. Гребенникова², <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>, i.v.grebennikova@inbox.ru

¹ Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16

² Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10

³ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Резюме

Введение. Распространенность ожирения в детской популяции приобрела характер эпидемии, что определяет необходимость разработки эффективных методов терапии. Изучение влияния лекарственной терапии на регуляторные пептиды, такие как адипокины и инкретины, представляет значительный научный и практический интерес.

Цель. Оценить динамику уровней адипокинов и инкретинов в период 12-месячной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом ожирения у детей.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое проспективное исследование с участием 20 детей в возрасте 12–18 лет с ожирением II–III степени и морбидным ожирением (SDS IMT $\geq 2,5$). Всем пациентам назначался лираглутид в стандартной дозе 3,0 мг в течение 12 мес. Оценивались антропометрические показатели (масса тела, SDS IMT) и уровни адипокинов и инкретинов (лептин, спексин, грелин, обестатин, глюкагоноподобный пептид-1, глюкагон, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид, глицентин, оксинтомодулин) до начала терапии, через 1, 4 и 12 мес. лечения.

Результаты. На фоне терапии лираглутидом отмечено достоверное снижение массы тела и SDS IMT ($p < 0,05$). Выявлено значимое снижение концентрации спексина, глюкагоноподобного пептида-1, обестатина в плазме крови и повышение концентрации глюкозозависимого инсулиотропного полипептида и оксинтомодулина в сыворотке крови. Установлены достоверные корреляционные связи между динамикой SDS IMT и уровнями лептина ($r = 0,558$; $p < 0,001$), глюкагоноподобного пептида-1 ($r = 0,366$; $p = 0,026$) и обестатина ($r = -0,364$; $p = 0,023$).

Выводы. Терапия лираглутидом приводит не только к снижению массы тела, но и к значимым изменениям в профиле адипокинов и инкретинов у детей с ожирением. Динамика изученных биомаркеров, в частности лептина, глюкагоноподобного пептида-1 и обестатина, может быть использована для прогнозирования эффективности терапии аналогами глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: ожирение, дети, лираглутид, адипокины, инкретины, лептин, глюкагоноподобный пептид-1, обестатин

Для цитирования: Чубаров ТВ, Петеркова ВА, Жданова ОА, Шаршова ОГ, Гребенникова ИВ. Влияние лираглутида на уровни адипокинов и инкретинов у детей с ожирением. *Медицинский совет*. 2025;19(19):114–121. <https://doi.org/10.21518/ms2025-493>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effect of liraglutide on adipokine and incretin levels in children with obesity

Timofey V. Chubarov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-1352-7026>, chubarov28@yandex.ru

Valentina A. Peterkova³, <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>, peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3917-0395>, olga.vr9@yandex.ru

Olga G. Sharshova¹, <https://orcid.org/0000-0003-0412-7853>, genvgma@yandex.ru

Irina V. Grebennikova², <https://orcid.org/0000-0003-0213-9383>, i.v.grebennikova@inbox.ru

¹ Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia

² Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

³ Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of obesity in the pediatric population has reached epidemic proportions, necessitating the development of effective therapies. Studying the effect of pharmacotherapy on regulatory peptides such as adipokines and incretins is of significant scientific and practical interest.

Aim. To assess the dynamics of adipokine and incretin levels during 12-month therapy with the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist liraglutide in children with obesity.

Materials and methods. A single-center prospective study included 20 children aged 12–18 years with obesity grades II–III and morbid obesity (SDS BMI ≥ 2.5). All patients received liraglutide at a standard dose of 3.0 mg for 12 months. Anthropometric parameters (body weight, SDS BMI) and levels of adipokines and incretins (leptin, spexin, ghrelin, obestatin, GLP-1, glucagon, glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), glicentin, oxyntomodulin) were assessed before treatment, after 1, 4, and 12 months of therapy.

Results. Liraglutide therapy resulted in a significant reduction in body weight and SDS BMI ($p < 0.05$). A significant decrease in the concentration of spexin, glucagon-like peptide-1, and obestatin in blood plasma and an increase in the concentration of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and oxyntomodulin in blood serum were detected. Significant correlations were found between SDS BMI dynamics and levels of leptin ($r = 0.558$; $p < 0.001$), GLP-1 ($r = 0.366$; $p = 0.026$), and obestatin ($r = -0.364$; $p = 0.023$).

Conclusions. Liraglutide therapy leads not only to weight loss but also to significant changes in the adipokine and incretin profile in children with obesity. The dynamics of the studied biomarkers, particularly leptin, glucagon-like peptide-1, and obestatin, can be used to predict the effectiveness of glucagon-like peptide-1 analog therapy.

Keywords: obesity, children, liraglutide, adipokines, incretins, leptin, glucagon-like peptide-1, obestatin

For citation: Chubarov TV, Peterkova VA, Zhdanova OA, Sharshova OG, Grebennikova IV. The effect of liraglutide on adipokine and incretin levels in children with obesity. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-493>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия проблема ожирения приобретает все более угрожающие масштабы, превращаясь в настоящую эпидемию. Статистические данные свидетельствуют о том, что с 1990 г. распространенность избыточного веса среди взрослого населения выросла более чем в 2 раза, а среди подростков – в 4. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире в 2024 г. около 35 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточную массу тела, а среди детей и подростков старше 5 лет в 2022 г. было 390 млн, страдающих от избыточного веса¹.

Ожирение в детском и подростковом возрасте представляет серьезную угрозу для здоровья. Оно повышает вероятность развития таких неинфекционных заболеваний, как диабет второго типа и патологию сердечно-сосудистой системы. Кроме того, ожирение в юном возрасте нередко влечет за собой психосоциальные проблемы: снижает успеваемость, ухудшает качество жизни и может стать причиной буллинга и дискриминации со стороны сверстников [1]. К тому же дети с избыточным весом часто сохраняют его и во взрослом возрасте, что существенно повышает риск возникновения хронических заболеваний в будущем [2].

Жировые клетки (адипоциты) не просто накапливают энергию, но и выполняют эндокринную функцию, выделяя биологически активные вещества – адипокины. Эти молекулы участвуют в регуляции метаболических процессов и могут способствовать развитию осложнений, связанных с ожирением. Среди адипокинов – лептин, спексин, адипонектин, фактор некроза опухолей- α , интерлейкины-6 и -8. Они играют важную роль в процессах, связанных с формированием атеросклероза, а также в регуляции обмена липидов и углеводов [3].

Особое место среди адипокинов занимает лептин – пептидный гормон, который является ключевым регулятором

энергетического баланса в организме. Он влияет на пищевое поведение, массу тела, репродуктивные функции, процессы липолиза и ангиогенеза, а также участвует в регуляции воспалительных и иммунных реакций [4]. Взаимодействуя с рецепторами в дугообразном ядре гипоталамуса, лептин подавляет выработку веществ, стимулирующих аппетит (например, нейропептида Y и агутин-подобного пептида), и усиливает производство медиаторов, подавляющих аппетит, таких как пропиеомеланокортин [5, 6]. Кроме того, лептин может способствовать развитию атеросклероза: он воздействует на активность NO-синтазы в эндотелии, провоцирует окислительный стресс и накопление активных форм кислорода, что стимулирует пролиферацию и миграцию клеток сосудистой стенки [7]. Также лептин влияет на репродуктивную функцию, усиливая секрецию гонадолиберина в гипоталамусе [8]. Однако при лептинорезистентности, когда уровень лептина в крови постоянно повышен, его физиологические эффекты могут ослабевать [9].

Еще один важный пептид, который в основном вырабатывается белой жировой тканью, – спексин. Он способен снижать аппетит, уменьшать болевую чувствительность, оказывать анксиолитическое и антидепрессантное действие [10]. В настоящее время ученые исследуют возможность использования спексина в качестве биомаркера для выявления кардиометаболических нарушений.

Важную роль в регуляции аппетита и метаболизма играют пептиды, которые вырабатываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). После приема пищи они попадают в кровоток и стимулируют секрецию инсулина. Среди наиболее изученных инкретинов – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Глюкагон, который вырабатывается α -клетками островков Лангерганса, также оказывает значительное влияние на обмен веществ. Он стимулирует распад гликогена в печени (гликогенолиз), активирует глюконеогенез, липолиз и кетогенез. Кроме того, глюкагон положительно влияет на работу сердца, усиливая

¹ World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

ино- и хронотропный эффекты, улучшает кровоснабжение скелетных мышц и повышает уровень катехоламинов [11].

ГИП, который выделяется К-клетками слизистой оболочки тонкой кишки, способствует высвобождению глюкагона из панкреатических α -клеток и участвует в формировании жировой ткани [12]. В отличие от ГПП-1, ГИП может оказывать прямое действие на адипоциты, модулируя их активность [13]. ГПП-1, который производится энтероэндокринными L-клетками в дистальных отделах кишечника, играет центральную роль в регуляции глюкозозависимой секреции инсулина. Он замедляет моторику желудочно-дуоденальной зоны и способствует появлению чувства насыщения [14].

Еще один продукт секреции L-клеток – глицентин, который образуется из предшественника глюкагона. Его концентрация в плазме крови возрастает после приема пищи, содержащей глюкозу, жиры или аминокислоты [15].

Оксинтомодулин – это пептидный гормон, который, подобно ГПП-1, выделяется L-клетками кишечника в ответ на прием пищи. Он также является продуктом процессинга проглюкагона [16]. Оксинтомодулин эффективно снижает аппетит и потребление пищи, что способствует созданию мощных коагонистов глюкагона и ГПП-1 длительного действия. Агонистическое действие на глюкагон приводит к дополнительному снижению массы тела и стимуляции метаболизма липидов в печени, что делает их особенно эффективными при лечении стеатоза печени, связанного с метаболической дисфункцией [16].

Таким образом, жировая ткань и ЖКТ являются источниками разнообразных регуляторных пептидов, которые образуют сложную систему взаимосвязей и контролируют энергетический обмен, аппетит и метаболизм. Нарушения в работе этой системы, такие как лептинорезистентность или дисбаланс между ГИП и ГПП-1, могут стать причиной ожирения и сопутствующих кардиометаболических проблем. Поэтому изучение динамики этих биомаркеров имеет большое значение для оценки эффективности современных методов лечения, в том числе с использованием агонистов рецепторов ГПП-1.

Цель – оценить динамику уровней адипокинов и инкретинов в период 12-месячной терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом ожирения у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено одноцентровое проспективное исследование, в рамках которого анализировалась эффективность применения лираглутида (Энлигрия®, ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) в лечении ожирения у подростков. В исследование были включены 20 детей, жители Воронежа и Воронежской области, в возрасте от 12 до 17 лет 11 мес., средний возраст 14 лет (13; 15), с ожирением II–III степени и морбидным ожирением. Медиана массы тела пациентов составила 98 кг (92; 116), медиана SDS ИМТ – 3,4 (3,0; 3,9). Среди детей было 13 мальчиков (65%). Пациенты в возрасте от 12 до 18 лет вне зависимости от пола, страдающие ожирением II–III степени

или морбидным ожирением (SDS ИМТ $\geq 2,5$), с массой тела от 60 кг.

Критерии не включения: пациенты младше 12 лет, а также те, у кого были диагностированы особые формы ожирения (гипоталамическое, моногенное, синдромальное, ятрогенное), ожирение на фоне нейроэндокринных заболеваний, и те пациенты, кто не желал участвовать в исследовании.

Терапия лираглутидом проводилась путем ежедневных подкожных инъекций в область живота, бедра или плеча. Дозировка препарата увеличивалась поэтапно: в течение 1-й нед. пациенты водили 0,6 мг препарата (1-й стационарный визит), затем доза увеличивалась на 0,6 мг еженедельно до достижения лечебной дозы 3,0 мг или максимально переносимой дозы. Пациенты получали лираглутид в течение 12 мес. Оценка эффективности терапии осуществлялась в 2 этапа: после 4 мес. лечения – в стационарных условиях (2-й визит), а спустя 8 мес. – во время амбулаторного приема у эндокринолога. Итоговая оценка проводилась через 12 мес. терапии посредством комплексного стационарного обследования (3-й визит).

Исследование адипокинов и инкретинов в крови проводилось до начала терапии лираглутидом, через 1, 4 мес. терапии и по окончании применения препарата. Для анализа уровня грелина, ГИП, лептина, глицентина и оксинтомодулина применялась сыворотка крови. Концентрацию спексина, обестатина, ГПП-1 и глюкагона определяли в плазме крови. Для выполнения всех исследований применялся метод конкурентного иммуноферментного анализа (ИФА), выполненный на автоматическом анализаторе открытого типа Awareness Technology ChemWell 2910 (Combi), производства США. Количественное определение грелина, ГИП в сыворотке крови выполнено с использованием набора реагентов RayBiotech, Inc, США; спексина – реагентов фирмы Phoenix Pharmaceuticals Inc, США; лептина – набора реагентов LeptinElisa, Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада; глицентина, оксинтомодулина в сыворотке крови – набора реагентов фирмы Blue Gene Biotech, Китай; обестатина, ГПП-1, глюкагона – фирмы Yanaihara Institute Inc., Япония.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ВГМУ имени Н.Н. Бурденко Минздрава России и соответствовало законодательным требованиям РФ и международным этическим стандартам. Все участники и их законные представители дали информированное согласие на участие в исследовании.

Для статистической обработки данных использовались программы Microsoft Office «Excel 2010» и Statistica 6.0. Распределение данных проверялось с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты представлены в виде медианы и интерквартильных размахов (Me 25; 75). Для анализа качественных признаков вычислялись абсолютная и относительная частоты. Для анализа изменений в группах до и после терапии применялись критерий Уилкоксона и дисперсионный анализ повторных измерений. Статистическая значимость принималась на уровне 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены значения показателей массы тела, ИМТ, уровней адипокинов и инкретинов до назначения лечения, в период применения и после отмены лираглутида.

В таблице отражены данные об изменениях уровня адипокинов и инкретинов у пациентов в динамике: до начала терапии лираглутидом и в различные периоды ее проведения.

Уже через месяц после начала лечения отмечалось снижение массы тела (до 94 [87; 101] кг) и SDS ИМТ – до 2,88 (2,7; 3,4), $p = 0,027$, а также изменения в уровне некоторых адипокинов. Так, уровень ГПП-1 снизился до 2,5 (1,8; 5,0), а лептина – до 39,6 (25,7; 49,6).

По истечении 4 мес. тенденция к снижению массы тела и SDS ИМТ сохранилась. Получено достоверное уменьшение значений SDS ИМТ ($p = 0,050$). Уровень спексина остался примерно на том же уровне, что и до начала терапии, а уровень лептина продолжал снижаться по сравнению с исходным уровнем, но достоверных отличий не получено.

По завершении годового курса терапии масса тела и SDS ИМТ продолжали снижаться. Отмечались значительные изменения в уровне адипокинов: уровень спексина снизился до 0,05 (0,03; 0,06), а грелина – до 1,8

(0,9; 3,9). Также было выявлено достоверное повышение концентрации обестатина в крови на фоне терапии лираглутидом.

Концентрация ГПП-1 до терапии лираглутидом у большинства пациентов выше референтных значений (медиана составила 11,9 нг/мл). Уже через месяц терапии наблюдалось достоверное снижение концентрации ГПП-1 в крови до 2,5 нг/мл (1,8; 5,0), в последующем значения ГПП-1 у пациентов, получающих лираглутид, сохранялись на том же уровне – 2,1–1,8 (0,9; 3,9) нг/мл.

Уровень глюкагона до терапии лираглутидом более чем в 3 раза выше референтных значений. Через 1 мес. и 4 мес. терапии отмечалось снижение концентрации глюкагона в крови до референтных значений с последующим повышением к 12-му мес. терапии. ГИП и глицентин к началу лечения находились в референтных значениях. При проведении терапии лираглутидом отмечалось повышение концентрации ГИП в крови, достоверные отличия выявлены через 12 мес. от начала лечения. Уровень глицетина не претерпел значимых изменений, так же как и уровень грелина, который оставался значительно повышенным через 4 мес. терапии лираглутидом.

В отношении обестатина и окситомодулина получены разнонаправленные изменения показателей в разные периоды терапии (рисунок).

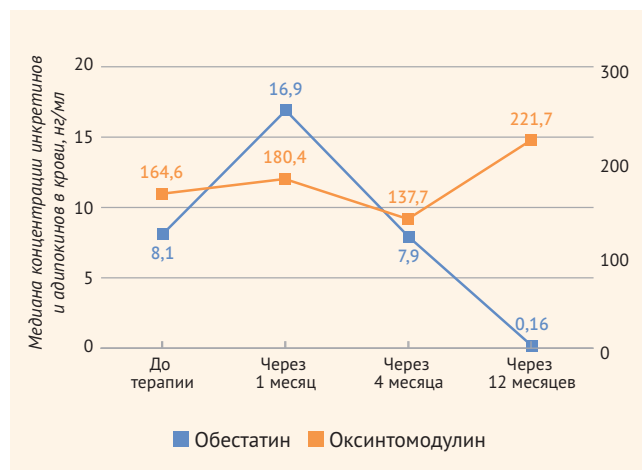
● **Таблица 1.** Сравнительная характеристика уровня адипокинов и инкретинов до назначения и в период терапии лираглутидом, Ме (25, 75 перцентили)

● **Table 1.** Comparative analysis of the level of adipokines and incretins before and during the therapy with liraglutide, Me (the 25th; 75th percentiles)

Показатели	До терапии ¹	Через 4 мес. терапии ²	Через 12 мес. терапии ³	p^*
Масса тела, кг	98,0 (92; 116)	90,0 (81; 110)	84 (79; 117)	-
SDS ИМТ	3,4 (3,0; 3,9)	2,9 (2,7; 3,4)	2,5 (2,3; 3,9)	^{1,2} 0,050 ^{1,3} 0,025
Спексин, нг/мл	0,57 (0,54; 0,57)	0,58 (0,09; 0,58)	0,05 (0,03; 0,06)	^{1,3} <0,0001
Лептин, нг/мл	49,5 (35,1; 76,6)	38,8 (24,6; 48,2)	34,1 (16,2; 82,3)	-
ГПП-1, нг/мл	11,9 (7,5; 27,5)	2,1 (0,9; 2,6)	1,8 (0,9; 3,9)	^{1,3} $p = 0,0007$
Грелин, пг/мл	2531,5 (1565,0; 6525,9)	3992,9 (1259; 6726,8)	-	-
Обестатин, нг/мл	8,1 (6,5; 22,6)	7,9 (3,8; 46,5)	0,16 (0,13; 0,71)	^{1,2} $p = 0,010$ ^{1,3} $p = 0,001$
ГИП, пг/мл	0,48 (0,2; 0,7)	1,2 (0,3; 4,3)	1,2 (0,9; 2,8)	^{1,3} $p = 0,05$
Глюкагон, пг/мл	340,7 (124,2; 493,8)	20,2 (8,7; 36,0)	254,1 (0,1; 344,7)	-
Глицентин, пг/мл	196,8 (145,8; 262,2)	213,5 (94,7; 365,9)	204,2 (155,0; 257,0)	-
Окситомодулин, нг/мл	164,6 (138,3; 173,3)	137,7 (134,8; 178,7)	221,7 (191,2; 594,9)	^{1,2} $p = 0,025$ ^{1,3} $p < 0,0001$

Примечание. * указаны достоверные отличия между группами в соответствии с номерами стационарных визитов (критерий Уилкоксона). ¹ – первый стационарный визит; ² – второй стационарный визит; ³ – третий стационарный визит. ГИП – глюкозозависимый инсулинопотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

- **Рисунок.** Динамика концентрации обестатина и оксинтомодулина в крови на фоне терапии лираглутидом
- **Figure.** Changes in blood obestatin and oxintomodulin levels while taking liraglutide therapy



Через 1 мес. терапии лираглутидом отмечалось двукратное увеличение концентрации обестатина в крови. В последующем концентрация обестатина снижалась, минимальные значения получены через 12 мес. терапии. Медиана концентрации оксинтомодулина также увеличилась через месяц терапии с последующим снижением через 4 мес. лечения и резким повышением после 12 мес. ведения лираглутида.

Выполнен корреляционный анализ между SDS IMT и концентрациями адипокинов и инкретинов в крови через 4 мес. терапии (табл. 2).

Получены достоверные корреляционные связи между SDS IMT и концентрацией лептина, ГПП-1 и обестатина в крови. При снижении значений SDS IMT наблюдается снижение уровня лептина и ГПП-1 и повышение уровня обестатина в крови.

Проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязи между изменениями концентраций различных адипокинов и инкретинов в крови на протяжении 12 мес. терапии (табл. 3).

Снижение уровня спексина в процессе терапии лираглутидом сопровождалось снижением уровня обестатина в крови и повышением концентрации ГИП и оксинтомодулина. Динамика уровня лептина положительно коррелировала со снижением ИМТ пациентов. Уменьшение значений ГПП-1 в крови на фоне приема эндогенного аналога ГПП-1 было связано со снижением показателей обестатина и глюкагона и повышением ГИП. Грелин положительно коррелировал с уровнем ГИП в крови, а для обестатина получены отрицательные корреляционные связи с ГИП и оксинтомодулином в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение лираглутида в дозе 3,0 мг на протяжении года у детей с ожирением демонстрирует значительное уменьшение стандартного отклонения индекса массы тела (SDS IMT). Уменьшение значений ИМТ

- **Таблица 2.** Корреляционная связь динамики SDS ИМТ и уровня адипокинов

- **Table 2.** Correlation between changes in SDS BMI and the level of adipokines

Показатели	r	p
Лептин	0,558	<0,001
Спексин	-0,427	0,098
Грелин	-0,020	0,955
ГПП-1	0,366	0,026
ГИП	-0,085	0,792
Глюкагон	0,111	0,614
Обестатин	-0,364	0,023
Глицентин	0,226	0,166
Оксинтомодулин	-0,007	0,964

ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.

- **Таблица 3.** Корреляционные связи динамики уровней адипокинов и инкретинов в крови

- **Table 3.** Correlations between changes in blood adipokine and incretin levels

Показатели	Спексин	Лептин	ГПП-1	Грелин	Обестатин
SDS ИМТ	-	r = 0,52	-	-	-
Обестатин	r = 0,66	-	r = 0,36	-	-
ГИП	r = - 0,47	-	r = - 0,59	r = 0,93	r = - 0,56
Глюкагон	-	-	r = 0,56	-	-
Оксинтомодулин	r = - 0,79	-	-	-	r = - 0,34

Примечание. *p < 0,05 (коэффициент корреляции Спирмена). ГИП – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид.

приводило к снижению концентрации лептина, основного адипокина, продуцируемого жировой тканью. Получена положительная корреляционная связь изменений лептина и SDS ИМТ.

Снижение массы тела приводило также к значительному уменьшению уровня спексина. Результаты исследования М.В. Ahmed et al. 2025 г. свидетельствуют, что спексин может служить биомаркером чувствительности к лептину у пациентов с ожирением. Увеличение ГПП-1 и снижение ГИП коррелирует с улучшением чувствительности к лептину и уменьшением его уровня в плазме [17]. Мы также получили разнонаправленные изменения концентрации ГПП-1 и ГИП на фоне терапии

лираглутидом. Применение экзогенного аналога ГПП-1 сопровождалось уменьшением концентрации эндогенного ГПП-1 и увеличением ГИП. Динамика чувствительности к лептину на фоне терапии аналогами ГПП-1 требует дополнительного изучения.

Мы не выявили значимых изменений грелина, глюкагона и глицитина на фоне терапии лираглутидом. Грелин положительно коррелировал с ГИП, а глюкагон с ГПП-1. В исследовании О.В. Логвиновой, Е.А. Трошиной 2020 г. уровень грелина плазмы позволяет прогнозировать вероятность клинически значимого снижения массы тела через 3 мес. применения лираглутида 3,0 мг в сочетании с модификацией образа жизни [18].

Изменения концентрации обестатина и окситомодулина в процессе терапии аналогами ГПП-1 требуют дальнейшего изучения. О.В. Логвинова и др. в 2019 г. не выявили корреляции между исходным уровнем обестатина и выраженностью снижения массы тела, ИМТ и окружности талии у пациентов с ожирением на фоне терапии лираглутидом в течение 3 мес. и у пациентов с модификацией образа жизни без медикаментозной терапии. Но исследование авторов также было ограничено небольшим объемом выборки пациентов [19].

На фоне терапии лираглутидом ожирения у детей в нашем исследовании получено уменьшение концентрации обестатина, а также первоначальное снижение с последующим повышением концентрации окситомодулина в крови. Согласно исследованию И.А. Скляник, М.В. Шестаковой 2021 г., терапия лираглутидом у взрослых пациентов приводила к достоверному снижению базальных концентраций окситомодулина, глицитина и площади под кривой ГПП-1, окситомодулина, глицитина. Уровень эндогенного ГПП-1 до начала терапии являлся прогностическим маркером достижения нормогликемии у пациентов. Взаимосвязь динамики изменений гастроинтестинальных гормонов на фоне терапии лираглутидом ожирения у детей и показателей углеводного и жирового обмена требуют дальнейшего изучения [20].

ВЫВОДЫ

Терапия лираглутидом в дозе 3,0 мг в течение 12 мес. приводила к достоверному снижению SDS ИМТ у детей с ожирением и является эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения. На фоне лечения отмечалась значимая динамика уровней адипокинов и инкретинов: снижение концентрации спексина, ГПП-1, обестатина в плазме крови и повышение концентрации ГИП и окситомодулина в сыворотке крови.

Выявлены положительные корреляционные связи SDS ИМТ и уровня лептина в плазме крови, спексина и обестатина плазмы, отрицательные – спексина с ГИП и окситомодулином сыворотки крови. Снижение эндогенного уровня ГПП-1 на фоне терапии лираглутидом положительно коррелировало с уровнем обестатина и глюкагона и отрицательно – с концентрацией ГИП в сыворотке крови. Уровень обестатина отрицательно коррелировал с концентрацией ГИП и окситомодулина в сыворотке крови у детей на фоне терапии аналогом ГПП-1. Восстановление баланса системы работы инкретиновых гормонов, адипокинов и устранение лептинорезистентности на фоне приема Энлигрии способствует клинически значимому снижению массы тела у детей и профилактике сопутствующих кардиометаболических проблем.

Полученные данные вносят дополнительный вклад в изучение динамики инкретинов и адипокинов в процессе медикаментозной терапии ожирения аналогом ГПП-1 лираглутидом. Продолжение исследований позволит выявить дополнительные прогностические факторы, способствующие клинически значимому снижению массы тела при комплексном лечении конституционально-экзогенного ожирения с использованием лираглутида и усовершенствовать терапевтические алгоритмы для данного заболевания.



Поступила / Received 05.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2025

Принята в печать / Accepted 30.10.2025

Список литературы / References

1. Романица АИ, Поляков ВМ, Погодина АВ, Мясисhev НА, Климкина ЮН, Рычкова ЛВ. Подросток с ожирением: социально-психологический портрет. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):179–187. <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.21>.
Romanitsa AI, Polyakov VM, Pogodina AV, Myasishchev NA, Klimkina YuN, Rychkova LV. Obese adolescent: social and psychological portrait. *Acta Biomedica Scientifica*. 2020;5(6):179–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2020-5.6.21>.
2. Бережная ИВ, Симакова МА, Захарова ИН. Ожирение – важная педиатрическая проблема, которой педиатры и эндокринологи должны заниматься вместе. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2021;4(4):346–350. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
Berezhnaya IV, Simakova MA, Zakharova IN. Obesity is an important paediatric problem that paediatricians and endocrinologists should address together. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2021;4(4):346–350. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.4.201354>.
3. Zorena K, Jachimowicz-Duda O, Slezak D, Robakowska M, Mrugacz M. Adipokines and obesity. Potential link to metabolic disorders and chronic complications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3570. <https://doi.org/10.3390/ijms21103570>.
4. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary*. 2001;4(1-2):87–92. <https://doi.org/10.1023/a:1012947113197>.
5. Leininger GM, Jo YH, Leshan RL, Louis GW, Yang H, Barrera JG et al. Leptin acts via leptin receptor-expressing lateral hypothalamic neurons to modulate the mesolimbic dopamine system and suppress feeding. *Cell Metab*. 2009;10(2):89–98. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.06.011>.
6. Li C, Friedman JM. Leptin receptor activation of SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase 2 modulates Ob receptor signal transduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(17):9677–9682. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.17.9677>.
7. Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):47–60. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.03.003>.
8. Рыжов ЮР, Шпаков АО, Гэгзян АМ. Роль лептина в регуляции репродуктивной системы и перспективы его использования во вспомогательных репродуктивных технологиях. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):53–61. <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>.
Ryzhov YR, Shpakov AO, Gzyan AM. The role of leptin in the regulation of the reproductive system and prospects for its use in assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2020;26(2):53–61. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/repro20202602153>.
9. Agarwal A, Durairajanayagam D, du Plessis SS. Utility of antioxidants during assisted reproductive techniques: an evidence based review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12:112. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-112>.

10. Mills EG, Izzi-Engbeaya C, Abbasa A, Comninou AN, Dhillon WS. Functions of galanin, spexin and kisspeptin in metabolism, mood and behaviour. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(2):97–113. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00438-1>.
11. Петунина НА, Трухина ЛВ, Синицына ЕИ, Шестакова МВ. Глюкагон и α -клетки новая терапевтическая мишень в лечении сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2013;16(3):35–40. Режим доступа: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/815>. Petunina NA, Truhina LV, Sinicya EI, Shestakova MV. Glucagon and α -cells as a novel therapeutic target in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2013;16(3):35–40. (In Russ.) Available at: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/article/view/815>.
12. Alexiadou K, Tan TM. Gastrointestinal peptides as therapeutic targets to mitigate obesity and metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2020;20(7):26. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01309-9>.
13. Holst JJ. The incretin system in healthy humans: The role of GIP and GLP-1. *Metabolism*. 2019;96:46–55. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.04.014>.
14. Романцова ТИ. Аналог глюкагоноподобного пептида-1 лираглутид (Саксенда®): механизм действия, эффективность в лечении ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):3–11. <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>. Romantsova TI. Glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide (Saxenda®): mechanism of action, efficacy for the treatment of obesity. *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):3–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet201813-11>.
15. Raffort J, Lareyre F, Massalou D, Fénichel P, Panaïa-Ferrari P, Chinetti G. Insights on glicentin, a promising peptide of the proglucagon family. *Biochem Med*. 2017;27(2):308–324. <https://doi.org/10.11613/BM.2017.034>.
16. Holst JJ, Rosenkilde MM. Oxyntomodulin – past, present and future. *Peptides*. 2025;188:171393. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171393>.
17. Ahmed MB, Habib AM, Badran S, Alsharawi A, Syed A, Khoogaly H et al. Spexin is a biomarker of the process that regulates leptin sensitivity. *Peptides*. 2025;190:171416. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2025.171416>.
18. Логвинова ОВ, Трошина ЕА. Прогнозирование раннего ответа на терапию агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом у пациентов с экзогенно-конституциональным ожирением. *Ожирение и метаболизм*. 2020;17(1):3–12. Режим доступа: <https://doi.org/10.14341/omet12274>. Logvinova OV, Troshina EA. Prediction of early response to liraglutide therapy in patients with obesity. *Obesity and Metabolism*. 2020;17(1):3–12. (In Russ.) Available at: <https://doi.org/10.14341/omet12274>.
19. Логвинова ОВ, Галиева МО, Трошина ЕА, Мазурина НВ. Исходные уровни грелина и обестатина в плазме крови не предсказывают эффективность модификации образа жизни и терапии лираглутидом в суточной дозе 3,0 мг при первичном ожирении. В: *Персонализированная медицина и практическое здравоохранение: сборник тезисов 8-го (26-го) Национального конгресса эндокринологов с международным участием, Москва, 22–25 мая 2019 г.* М.: УП Принт; 2019. С. 315–316. Режим доступа: <https://elibrary.ru/mufpzx>.
20. Скланик ИА, Шестакова МВ. Прогностические факторы нормализации углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением при применении лираглутида в дозе 3,0 мг в сутки. *Терапевтический архив*. 2021;93(10):1203–1208. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201070>. Sklyanik IA, Shestakova MV. Prognostic factors for the carbohydrate metabolism normalization in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity using liraglutide 3.0 mg per day. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(10):1203–1208. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.10.201070>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров
 Концепция и дизайн исследования – Т.В. Чубаров
 Написание текста – О.А. Жданова, О.Г. Шаршова
 Сбор и обработка материала – О.Г. Шаршова, И.В. Гребенникова
 Обзор литературы – О.Г. Шаршова, И.В. Гребенникова
 Анализ материала – О.А. Жданова, О.Г. Шаршова
 Статистическая обработка – О.А. Жданова, И.В. Гребенникова
 Редактирование – Т.В. Чубаров, О.А. Жданова
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.А. Петеркова, Т.В. Чубаров

Contribution of authors:

Concept of the article – Valentina A. Peterkova, Timofey V. Chubarov
 Study concept and design – Timofey V. Chubarov
 Text development – Olga A. Zhdanova, Olga G. Sharshova
 Collection and processing of material – Olga G. Sharshova, Irina V. Grebennikova
 Literature review – Olga G. Sharshova, Irina V. Grebennikova
 Material analysis – Olga A. Zhdanova, Olga G. Sharshova
 Statistical processing – Olga A. Zhdanova, Irina V. Grebennikova
 Editing – Timofey V. Chubarov, Olga A. Zhdanova
 Approval of the final version of the article – Valentina A. Peterkova, Timofey V. Chubarov

Информация об авторах:

Чубаров Тимофей Валерьевич, д.м.н., главный врач, руководитель Эндокринологического центра, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; chubarov25@yandex.ru
Петеркова Валентина Александровна, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии, научный руководитель Института детской эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; peterkovava@hotmail.com
Жданова Ольга Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры клинической фармакологии, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; olga.vr9@yandex.ru
Шаршова Ольга Геннадьевна, заместитель главного врача по медицинской части, заведующая эндокринологическим отделением, врач детский эндокринолог, Воронежская детская клиническая больница Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко имени Н.Н. Бурденко; 394024, Россия, Воронеж, пер. Здоровья, д. 16; genvgma@yandex.ru
Гребенникова Ирина Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко; 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; I.v.grebennikova@inbox.ru

Information about the authors:

Timofey V. Chubarov, Dr. Sci. (Med.), Chief Physician, Head of the Endocrinological Center, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; chubarov25@yandex.ru

Valentina A. Peterkova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Scientific Director of the Institute of Pediatric Endocrinology of the Endocrinology Research Center, Chief Freelance Pediatric Specialist Endocrinologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatric Endocrinology-Diabetology; Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; peterkovava@hotmail.com

Olga A. Zhdanova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Clinical Pharmacology, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; olga.vr9@yandex.ru

Olga G. Sharshova, Deputy Chief Physician on the medical part, Head of the Endocrinology Department, Pediatric Endocrinologist, Voronezh Children's Clinical Hospital of Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 16, Zdorovya Lane, Voronezh, 394024, Russia; genvgma@yandex.ru

Irina V. Grebennikova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10, Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia; I.v.grebennikova@inbox.ru

Роль видеокапсульной эндоскопии у детей с заболеваниями кишечника

А.С. Кошурникова¹, <https://orcid.org/0000-0002-2306-9743>, saller03@mail.ru

И.М. Османов¹, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Е.В. Скоробогатова¹, <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>, katrinscor@mail.ru

Ю.А. Дмитриева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>, jadmitrieva@mail.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

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

Резюме

Введение. Во взрослой практике видеокапсульная эндоскопия применяется намного чаще, чем у детей, что вероятнее всего связано с возрастными и эмоциональными особенностями детей, а также с ограничением доступности данного эндоскопического исследования в педиатрической практике.

Цель. Определить диагностическую ценность видеокапсульной эндоскопии у детей при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В период с 2021 по 2025 г. было проведено 58 видеокапсульных исследований у 58 детей, 42 (72%) мальчиков и 16 (28%) девочек, средний возраст которых составил 9,7 года. Дети были разделены на группы: 1-я группа – 46 детей, у которых исключалась патология тонкой кишки и скрытые источники кровотечения; 2-я группа – 12 детей с воспалительными заболеваниями кишечника, средний возраст которых составил 12,25 года, 7 (58%) мальчиков и 5 (42%) девочек, видеокапсульная эндоскопия выполнена в рамках гранта (соглашение №1209-11/25). Видеокапсульное исследование самому младшему ребенку выполнялось в возрасте 3 лет.

Результаты и обсуждения. При анализе результатов пациенты были разделены на группы по выявленной патологии. В 24% случаев были обнаружены изменения слизистой оболочки тонкой кишки в виде гиперемии и отека, складчатости складок, что соответствовало энтеропатии, на втором месте по частоте выявления патологии была болезнь Крона тонкой кишки – 22%. Синдром Пейц-Егерса выявлен в 9% случаев и при семейных полипозах в 5% случаев, редко встречающаяся патология была обнаружена в 3% случаев.

Выводы. Видеокапсульная эндоскопия как диагностический метод исследования тонкой кишки может использоваться у пациентов детского возраста с 3 лет. Диагностическая ценность видеокапсульной эндоскопии при обнаружении патологии тонкой кишки составляет от 60 до 72%.

Ключевые слова: эндоскопия, дети, видеокапсульная эндоскопия у детей, заболевания тонкой кишки, эозинофильный колит, колит у детей, воспалительные заболевания кишечника

Благодарности. Статья опубликована в рамках предоставления гранта на реализацию научно-практического проекта в сфере медицины, соглашение № 1209-11/25, за счет средств гранта Правительства Москвы «Частота, факторы риска, клиничко-патоморфологические, эндоскопические, морфологические варианты и тактика наблюдения при современном течении колитов у детей с использованием расширенного исследования гемостаза и нового метода жидкостной биопсии и высокопроизводительного секвенирования».

Для цитирования: Кошурникова АС, Османов ИМ, Скоробогатова ЕВ, Дмитриева ЮА, Захарова ИН. Роль видеокапсульной эндоскопии у детей с заболеваниями кишечника. *Медицинский совет*. 2025;19(19):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2025-363>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The role of video capsule endoscopy in children with intestinal diseases

Anastasia S. Koshurnikova¹, <https://orcid.org/0000-0002-2306-9743>, saller03@mail.ru

Ismail M. Osmanov¹, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Ekaterina V. Skorobogatova¹, <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>, katrinscor@mail.ru

Yulia A. Dmitrieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>, jadmitrieva@mail.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

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

Abstract

Introduction. In adult practice, video capsule endoscopy is used much more often than in children, which is most likely due to the age and emotional characteristics of children, as well as the limited availability of this endoscopic examination in pediatric practice.

Aim. To determine the diagnostic value of video capsule endoscopy in children with inflammatory diseases of the gastrointestinal tract.

Materials and methods. Between 2021 and 2025, 58 video capsule studies were conducted on 58 children, including 42 (72%) boys and 16 (28%) girls, with an average age of 9.7 years. Of the 58 children, 12 patients underwent video capsule endoscopy as part of a grant (agreement No. 1209-11/25) for inflammatory bowel diseases, with an average age of 12.25 years, including 7 (58%) boys and 5 (42%) girls. The children were divided into two groups: Group I consisted of 46 children who did not have any abnormalities in the small intestine or hidden sources of bleeding, while Group II included 12 children with inflammatory bowel diseases (as part of the grant). The youngest child underwent a video capsule study at the age of 3.

Results and discussions. When analyzing the results, patients were divided into groups according to the pathology identified. In 24% of cases, mucosal changes in the small intestine were detected in the form of hyperemia and edema; smoothness of folds, which corresponded to enteropathy, the second most common pathology was Crohn's disease of the small intestine (22%). Peutz-Jeghers syndrome was detected in 9% of cases and in familial polyposis in 5% of cases; a rare pathology was detected in 3% of cases.

Conclusions. Video capsule endoscopy as a diagnostic method of the small intestine can be used in patients of child age from three years. The diagnostic value of video capsule endoscopy in detecting pathology of the small intestine is from 60% to 72%.

Keywords: endoscopy, children, videocapsular endoscopy in children, diseases of the small intestine, eosinophilic colitis, colitis in children

Acknowledgements. The article was published as part of a grant for the implementation of a scientific and practical project in the field of medicine, agreement No. 1209-11/25, funded by a grant from the Government of Moscow "Frequency, risk factors, clinical, pathomorphological, endoscopic, and morphological variants, and management tactics for the current course of colitis in children using an expanded study of hemostasis and a new method of liquid biopsy and high-throughput sequencing".

For citation: Koshurnikova AS, Osmanov IM, Skorobogatova EV, Dmitrieva YuA, Zakharova IN. The role of video capsule endoscopy in children with intestinal diseases. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-363>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Эндоскопия, проведенная с диагностической и лечебной целью, в настоящее время является неотъемлемой частью клинической практики любого многопрофильного педиатрического стационара [1].

Главной целью современной диагностической эндоскопии является выявление заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на самой ранней стадии, обеспечение высокой эффективности и безопасности лечебных манипуляций, определение локализации патологического процесса для решения вопроса о необходимости и объеме оперативного вмешательства [2]. Осмотр глубоких отделов тонкой кишки с помощью стандартного гастроскопа невозможен, т. к. длина тонкой кишки значительно превосходит длину эндоскопа [3].

Изучение возможности создания миниатюрного эндоскопического устройства для визуализации недоступных отделов тонкой кишки началось в 1981 г. под руководством инженера Министерства обороны Израиля Г. Иддана. Им совместно с профессором Бостонского университета Э. Скапом была разработана система передачи изображения внутренних органов – предложена идея миниатюрной «ракеты», которая после проглатывания пациентом, проходя по ЖКТ, передавала бы изображения на расположенное снаружи принимающее устройство [4]. В России видеокапсульная эндоскопия в педиатрической практике начала применяться с 2002 г. По данным разных авторов, были выявлены такие воспалительные

заболевания, как болезнь Крона тонкой кишки, сосудистые мальформации, целиакия, новообразования тонкой кишки, скрытые источники кишечных кровотечений, болезнь Вальдмана и другие [5–8]. Во взрослой практике, как видно из литературных данных, видеокапсульная эндоскопия применяется намного чаще [9–13], чем у детей, что вероятнее всего связано с возрастными и эмоциональными особенностями детей, а также с ограничением доступности данного эндоскопического исследования в педиатрической практике в различных медицинских учреждениях нашей страны. В немногочисленных отечественных публикациях освещен данный метод исследования у детей с 2-летнего возраста, а также описаны интересные клинические случаи в ведущих учреждениях г. Москвы [3, 14–17].

Показаниями для проведения видеокапсульной эндоскопии у детей являются подозрение на воспалительные заболевания тонкой кишки (аутоиммунные, аллергические), новообразования тонкой кишки [14, 18], исключение или подтверждение скрытого источника желудочно-кишечного кровотечения. В нескольких исследованиях (NASPHGAN) описано клиническое применение видеокапсульного исследования у детей и взрослых, методы обучения, показания для проведения видеокапсульной эндоскопии: болезнь Крона тонкой кишки; желудочно-кишечное кровотечение неясного генеза; предстоящее хирургическое вмешательство на тонкой кишке; объемное образование тонкой кишки [19]. Необходимо учитывать также противопоказания к видеокапсульной

эндоскопии у детей, а именно стеноз органов ЖКТ, тяжесть состояния ребенка, нарушение глотания, наличие кардиостимулятора. Во время выполнения видеокапсульной эндоскопии нельзя проводить магнитно-резонансную томографию [20].

Однако видеокапсульная эндоскопия имеет свои преимущества и недостатки.

Преимущества: видеорегистрация слизистой оболочки тонкой кишки на всем ее протяжении, детальное выявление патологических изменений, возможность оценки степени выраженности и протяженности патологических изменений.

Недостатки: случайное застревание видеокапсулы в стенозированных участках слизистой оболочки тонкой кишки (стенозы на фоне язвенного поражения, формирования рубцов, сужающих просвет тонкой кишки), однако в настоящий момент данное состояние является диагностическим признаком, позволяющим более четко определить расположение патологического участка тонкой кишки и назначить плановое хирургическое вмешательство для устранения данной патологической ситуации [21]. Еще одним недостатком является феномен пропуска изображения, который не позволяет провести точный подсчет количества очагов поражения, иногда возникающее челночное движение капсулы при переходе из одного отдела кишечника в другой, а также невозможность получения биопсийного материала из патологического участка [3]. Ограничивает широкое применение видеокапсульной эндоскопии у детей также ее высокая стоимость.

В настоящее время существует несколько различных систем видеокапсульной эндоскопии – японские, корейские, несколько разработок разных китайских компаний. Современные диагностические системы имеют по сравнению с первой видеокапсулой более совершенные видеокамеры, системы визуального контроля прохождения капсулы по кишечнику. В нашей больнице используется видеокапсульная система производства Корея, преимуществом которой является маленький размер капсулы – 10,8 x 24,5 мм (рис. 1).

Дети старшего возраста самостоятельно проглатывают видеокапсулу без негативных реакций, запивая водой в объеме 50–100 мл. Особенности выполнения видеокапсульной эндоскопии у детей младшего возраста определяются анатомо-физиологическими особенностями органов ЖКТ – это малые размеры исследуемых органов, поэтому видеокапсульная эндоскопия выполняется у детей с 3-летнего возраста [22, 23]. Особенности нервно-психической сферы детей младшего возраста (эмоциональная неустойчивость, легкая возбудимость, негативное отношение к медицинским манипуляциям) создают дополнительные трудности, которые решаются с помощью применения анестезиологического пособия [15]. Анестезия при диагностических исследованиях создает оптимальные условия для выполнения задач предполагаемого вмешательства, является безопасной, управляемой, обеспечивает безболезненность манипуляций и не отягощает состояние больного после окончания исследования. После введения ребенка в медикаментозный сон выполняется установка электродов для осуществления в дальнейшем

Рисунок 1. Видеокапсульная система

Figure 1. Video capsule system



Рисунок 2. Распределение электродов на теле ребенка для передачи сигнала с видеокапсулы на специальный датчик (ресивер) для видеозаписи под анестезиологическим пособием

Figure 2. Schematic of electrodes placement on the child's body to transmit signals from the video capsule to a special sensor (receiver) to record video under anesthesia

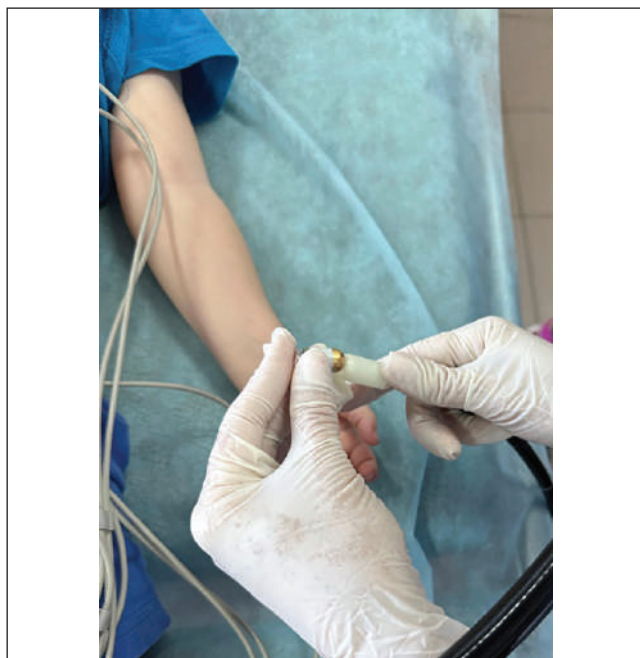


передачи сигнала с видеокапсулы на ресивер, после чего производится активация (инсталляция) сигнала (рис. 2).

Для проведения видеокапсульной эндоскопии с анестезиологическим пособием у детей младшей возрастной группы применяется эндоскопический доставщик, с помощью которого эндоскопом возможно завести видеокапсулу в желудок или двенадцатиперстную кишку (рис. 3).

После успешной доставки видеокапсулы в двенадцатиперстную кишку начинается видеорегистрация исследования, которая длится 12 ч. После пробуждения ребенка при отсутствии тошноты через 30–40 мин необходимо принимать прозрачную жидкость (вода без газа) в течение 2 ч по 40–50 мл каждые 30 мин, для продвижения видеокапсулы по ЖКТ. Через 1,5–2 ч производится подключение к ресиверу пациента и контроль локализации капсулы в режиме Real Time (рис. 4). При локализации видеокапсулы через 1–2 ч в тонкой кишке режим реального времени более не требуется.

● **Рисунок 3.** Эндоскопический доставщик видеокапсулы
● **Figure 3.** Video capsule endoscopy delivery devices



● **Рисунок 4.** Контроль локализации капсулы в режиме Real Time

● **Figure 4.** Real-time tracking system for visualizing the location of a capsule



Через 3–4 ч от момента контроля видеокапсулы при локализации ее в тонкой кишке ребенку разрешается прием пищи. Таким образом, период голодания составляет 6 ч от момента начала исследования.

Известно, что инсуффлировать воздух или аспирировать содержимое из просвета тонкой кишки, как это происходит при проведении гастроскопии эндоскопом, видеокапсула не имеет возможности, ее передвижение по кишке обусловлено поступательной перистальтикой кишечника. Подготовка и соблюдение правил самого исследования имеет очень важное значение для качественного протокола врача-эндоскописта после просмотра видеозаписи [3]. Проведение капсульной эндоскопии требует выполнения особых условий предварительной подготовки к исследованию, режимы которого заимствованы из протоколов для колоноскопии [24]. Для проведения видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки у детей все гораздо проще: нет необходимости приема слабительных препаратов, достаточно соблюдения диеты в течение 2 дней и голодного периода в течение 16 ч до исследования,

а также приема препаратов группы симетикона по схеме в возрастных дозировках для улучшения визуализации слизистой оболочки ЖКТ при видеорегистрации.

Цель – определить диагностическую ценность видеокапсульной эндоскопии у детей при воспалительных заболеваниях ЖКТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2021 по 2025 г. было проведено 58 видеокапсульных исследований у 58 детей, 42 (72%) мальчиков и 16 (28%) девочек, средний возраст которых составил 9,7 года. Из 58 детей 12 пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника, средний возраст которых составил 12,25 года, 7 (58%) мальчикам и 5 (42%) девочкам, видеокапсульная эндоскопия выполнена в рамках гранта (соглашение №1209-11/25).

Дети были разделены на группы:

- 1-я группа – 46 детей, у которых исключалась патология тонкой кишки и скрытые источники кровотечения,
- 2-я группа – 12 детей с воспалительными заболеваниями кишечника (в рамках гранта). Видеокапсульное исследование самому младшему ребенку выполнялось в возрасте 3 лет.

В 1-й группе выявлено: у 9 (20%) детей эрозии и язвы тонкой кишки и диагностирована болезнь Крона, у 2 (4%) детей эозинофильное поражение тонкой кишки, в 2 (4%) случаях – редкое заболевание болезнь Вальдмана (множественные лимфангиэктазии тонкой кишки), встречающееся достаточно редко и выявляющееся только с помощью видеокапсульной эндоскопии [7], в 1 (2%) случае ювенильный полип начальных отделов подвздошной кишки, что являлось причиной частых инвагинаций, у 1 (2%) ребенка выявлена во время видеорегистрации транзиторная инвагинация тонкой кишки, которая самостоятельно расправилась, 1 (2%) ребенок с анастомозитом тощей кишки после оперативного лечения дивертикула Меккеля в раннем детстве, синдром Пейтца–Егерса (полипоз желудка и тонкого кишечника) у 5 (11%) детей (рис. 5), при семейных полипозах – у 3 (7%) детей, еунит у 11 (24%) детей, норма у 11 (24%) детей.

В эндоскопическом протоколе врач-эндоскопист указывает время транзита капсулы по желудку, тонкой кишке и толстой кишке, у исследованных пациентов оценено время транзита капсулы по тонкой кишке, которое составило от 72 до 420 мин, среднее время 365 мин.

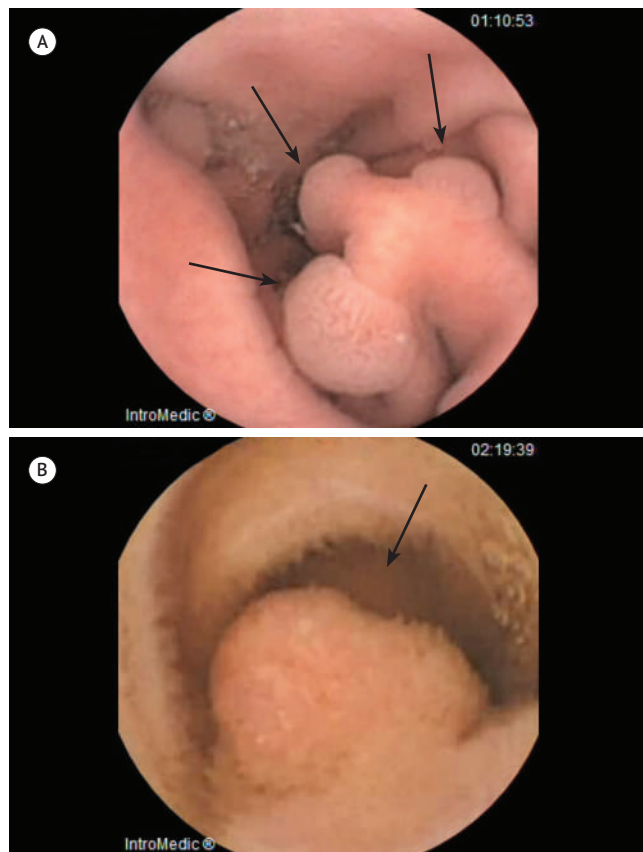
Во 2-й группе с колитами при видеокапсульной эндоскопии выявлено:

У 4 (33,3%) пациентов диагностирована болезнь Крона тонкой кишки, определена протяженность поражения слизистой оболочки тонкой кишки (рис. 6).

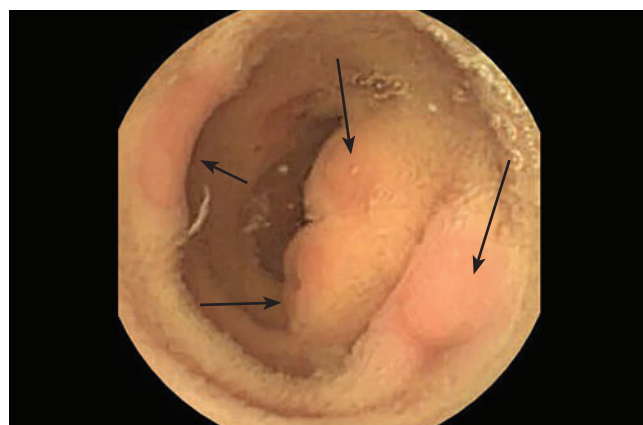
У 7 (58,3%) детей с язвенным колитом выявлено: терминальный илеит – 2 человека, эрозивный илеит – 1 ребенок, нормальное строение слизистой оболочки тонкой кишки – 4 детей.

У 1 (8,3%) ребенка с эозинофильным поражением толстой кишки, верифицированным патоморфологически, выявлено эозинофильное поражение глубоких отделов тощей кишки (рис. 7).

- **Рисунок 5.** Фото полипоза желудка (А) и тонкой кишки (В) у мальчика 9 лет с синдромом Пейтца–Егерса
- **Figure 5.** Photos of stomach (A) and small intestine (B) polyposis in a 9-year-old boy with Peutz-Jeghers syndrome



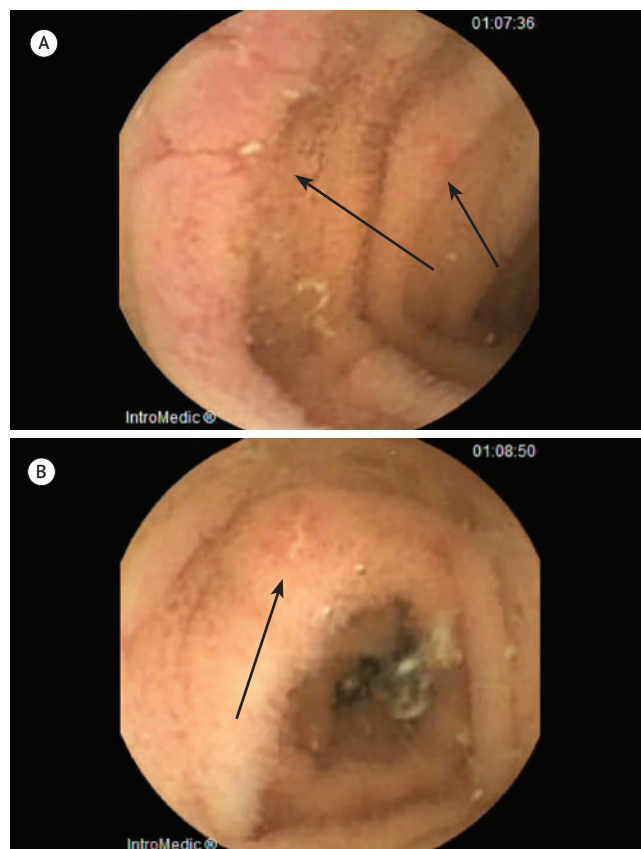
- **Рисунок 7.** Фото слизистой оболочки тонкой кишки с эндоскопическими признаками эозинофильного поражения
- **Figure 7.** Photos of the mucosa of the small intestine showing endoscopic features of eosinophilic lesions



ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные коррелируют с идентичными ранее опубликованными немногочисленными отечественными данными крупных многопрофильных стационаров г. Москвы, г. Санкт Петербурга, Республики Беларусь, где есть технологические возможности и доступность проведения видеокапсульной эндоскопии детям. Важно учесть,

- **Рисунок 6.** Фото воспалительных изменений тонкой кишки у детей с колитами (А, В – язвы и эрозии тощей кишки у ребенка 4 лет, болезнь Крона тонкой кишки)
- **Figure 6.** Photos of the inflammatory changes in the small intestine of children with colitis (A, B - jejunal ulcers and erosions in a 4-year-old child, Crohn's disease of small intestine)



что потребность в проведении данного дополнительного метода обследования слизистой оболочки тонкой кишки у детей востребована по профилю детской гастроэнтерологии, детской хирургии, педиатрии. Отечественные и зарубежные публикации о видеокапсульной эндоскопии указывают на важность и точность диагностики заболеваний глубоких отделов тонкой кишки. И порой патологические очаги выявляются только при данном методе обследования [25–27]. Важную роль видеокапсульная эндоскопия играет в обнаружении сосудистых мальформаций слизистой оболочки тонкой кишки как источника скрытого кровотечения, которые чаще всего встречаются у взрослых пациентов [28]. Также при обследовании пациентов с анемией не всегда удастся обнаружить скрытый источник кровотечения, локализованный в тонкой кишке, и определить его характер, благодаря видеокапсульной эндоскопии возможно своевременно и качественно определить причину [29]. В последние годы возросла частота выявления семейных полипозов у детей, таких как синдром Пейтц–Егерса [30, 31], благодаря развитию и доступности эндоскопических исследований детского населения посредством открытия детских эндоскопических центров в Москве [32]. При выявлении данной патологии при диагностическом амбулаторном эндоскопическом исследовании пациент направляется на

стационарное обследование, в том числе рекомендуется проведение видеокапсульной эндоскопии тонкой кишки, с возможным последующим эндоскопическим и хирургическим лечением [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Видеокапсульная эндоскопия в детской практике возможна с 3-летнего возраста с учетом физиологических особенностей ребенка. Данный метод является важным и значимым этапом обследования тонкой кишки у детей, с помощью которого своевременно диагностируются заболевания глубоких отделов тонкой кишки. Выявление моторных нарушений по гипертоническому или гипотоническому

типу возможно с помощью оценки транзита видеокапсулы, посредством программного современного обеспечения для данного вида капсул. Видеокапсульное исследование можно отнести к малоинвазивной и безопасной эндоскопической процедуре, которая практически не вызывает страха и негативных реакций у детей, при необходимости применения анестезиологического пособия. При сопоставлении клинико-эндоскопических и патоморфологических данных важным моментом является верификация диагноза, за счет чего возможна правильная и своевременная терапия, а также ее коррекция.



Поступила / Received 06.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2025

Принята в печать / Accepted 02.09.2025

Список литературы / References

- Кошурникова АС, Захарова ИН, Османов ИМ, Скоробогатова ЕВ, Епифанова ЕИ. Современные эндоскопические возможности в педиатрической практике. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(1):5–10. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-5-10>.
- Koshurnikova AS, Zakharova IN, Osmanov IM, Skorobogatova EV, Epifanova EI. Modern endoscopic solutions in pediatric practice. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(1):5–10. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-1-5-10>.
- Федоров ЕД, Иванова ЕВ, Плахов РВ, Бунцева ОА. Узнай, а есть предел – там, на краю земли, и можно ли раздвинуть горизонты?! Эндоскопия желудочно-кишечного тракта – 2014. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2014;103(3):4–9. Режим доступа: <https://elibrary.ru/szuuul>. Fedorov ED, Ivanova EV, Plakhov RV, Buntseva OA. Wise up, is there an end-point at the ends of the earth, and can the horizons be broaden? *Gastrointestinal endoscopy* – 2014. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2014;103(3):4–9. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/szuuul>.
- Мараховский КЮ, Лесковская СВ, Белявская СВ, Лях ОМ, Николаева ЕВ. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике кишечных заболеваний у детей в Республике Беларусь. *Медицинские новости*. 2020;(3):21–25. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/videoapsulnaya-endoskopiya-v-diagnostike-kishechnykh-zabolevaniy-u-detey-v-respublike-belarus>. Marakhovskiy KYU, Leskovskaya SV, Belyavskaya SV, Lyakh OM, Nikolaeva EV. Videocapsular endoscopy in intestinal diseases diagnostics in children in the Republic of Belarus. *Meditsinskie Novosti*. 2020;(3):21–25. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/videoapsulnaya-endoskopiya-v-diagnostike-kishechnykh-zabolevaniy-u-detey-v-respublike-belarus>.
- Щербakov П, Лохматов М. Видеокапсульные исследования в педиатрии. История развития и использования. *Вопросы современной педиатрии*. 2006;5(3):83–87. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/743>. Shcherbakov P, Lokhmato M. Videocapsular examinations in pediatrics. The history of development and use. *Current Pediatrics*. 2006;5(3):83–87. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/743>.
- Акопова АО, Щербakov ПЛ, Парфенов АИ, Михеева ОМ. Значение капсульной эндоскопии в диагностике различных заболеваний тонкой кишки. *Доктор.Ру*. 2015;(12):26–30. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/znachenie-kapsulnoy-endoskopii-v-diagnostike-razlichnykh-zabolevaniy-tonkoy-kishki/>. Akopova AO, Shcherbakov PL, Parfyonov AI, Mikheeva OM. Role of capsule endoscopy in diagnosing various disorders of small intestine. *Doktor.Ru*. 2015;(12):26–30. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/znachenie-kapsulnoy-endoskopii-v-diagnostike-razlichnykh-zabolevaniy-tonkoy-kishki/>.
- Тихомирова ЕВ, Иванова ЕВ, Будыкина АВ, Юдин ОИ, Михалева ЛМ, Федоров ЕД. Клинические результаты диагностики и лечения тонкокишечных кровотечений. *Эндоскопическая хирургия*. 2023;29(5):5–14. <https://doi.org/10.17116/endoskop2023290515>. Tikhomirova EV, Ivanova EV, Budykina AV, Yudin OI, Mikhaleva LM, Fedorov ED. Results of diagnostics and treatment of small bowel bleeding. *Endoscopic Surgery*. 2023;29(5):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop2023290515>.
- Кортиева АТ, Крушельницкий ВС, Габриэль СА, Дынько ВЮ, Гучетль АЯ. Сосудистая мальформация подвздошной кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;206(10):180–182. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-180-182>. Kortieva AT, Krushelnitskiy VS, Gabriel SA, Dyanko VYu, Guchetl AY. Vascular malformation of ileum. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(10):180–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-206-10-180-182>.
- Ликутев АА, Власко ТА, Веселов ВВ. Роль видеокапсульной эндоскопии в диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта: опыт отдела эндоскопической диагностики и хирургии. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):116–127. <https://doi.org/10.21518/akh2023-032>. Likutov AA, Vlasco TA, Veselov VV. The role of video capsule endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal diseases: experience of the Department of Diagnostic and Operative Endoscopy. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):116–127. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-032>.
- Усачева ЕВ, Друк ИВ, Надей ЕВ, Усачев НА. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике заболеваний желудочнокишечного тракта. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(3):61–68. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-61-68>. Usacheva EV, Druk IV, Nadey EV, Usachev NA. Videocapsular endoscopy in the diagnosis of gastrointestinal diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(3):61–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-61-68>.
- Щербakov ПЛ. Капсульная эндоскопия как скрининговая методика обследования желудочно-кишечного тракта в амбулаторных условиях. Модель референс-центров. *Доктор.Ру*. 2016;(10):23–28. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/kapsulnaya-endoskopiya/>. Shcherbakov PL. Capsule Endoscopy as Screening Method for Examining Gastrointestinal Tract in Outpatient Settings: Model of Reference Centers. *Doktor.Ru*. 2016;(10):23–28. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/kapsulnaya-endoskopiya/>.
- Zoumpas A, Ho NAH, Loeschhorn-Becker R, Schuppert F. Haemorrhagic small bowel melanoma metastasis: a clinical rarity. *BMJ Case Rep*. 2019;12(9):e230454. <https://doi.org/10.1136/bcr-2019-230454>.
- Nouda S, Ota K, Higuchi K. Retrograde colon capsule endoscopy with the self-propelling capsule endoscope: The first human trial (with videos). *Dig Endosc*. 2018;30(1):117–118. <https://doi.org/10.1111/den.12969>.
- Ликутев АА, Веселов ВВ, Питула НА, Нанаева БА, Мтвралашвили ДА. Возможности видеокапсульной эндоскопии в диагностике воспалительных заболеваний кишечника. *Эндоскопическая хирургия*. 2017;(2):23–27. <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27>. Likutov AA, Veselov VV, Pritula NA, Nanaeva BA, Mtvralashvili DA. Possibilities of videocapsule endoscopy in the diagnosis of inflammatory bowel diseases. *Endoscopic Surgery*. 2017;(2):23–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/endoskop201723223-27>.
- Лохматов ММ, Будкина ТН, Олдаковский ВИ, Дьяконова ЕЮ, Потапов АС. Первый опыт применения у детей инновационной эндоскопической видеокапсульной системы с панорамным обзором. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(6):587–591. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1673>. Lokhmato M, Budkina TN, Oldakovskiy VI, Dyakonova EY, Potapov AS. First tries of using innovational capso vision capsule endoscopy system in treating children. *Pediatric Pharmacology*. 2016;13(6):587–591. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i6.1673>.
- Кошурникова АС, Захарова ИН, Османов ИМ. Эндоскопические технологии в педиатрической практике. *МедВедомости*. 2023. Режим доступа: <https://www.medvedomosti.media/pediatrics/articles/endoskopicheskie-tehnologii-v-pediatricheskoj-praktike/>. Koshurnikova AS, Zakharova IN, Osmanov IM. Endoscopic technologies in pediatric practice. *MedVedomosti*. 2023. (In Russ.) Available at: <https://www.medvedomosti.media/pediatrics/articles/endoskopicheskie-tehnologii-v-pediatricheskoj-praktike/>.
- Садовникова ИВ, Саралов СН, Сайфуллин АП, Баранова СС. Диагностическая значимость видеокапсульной эндоскопии при болезни крона у детей. *Медицина: теория и практика*. 2019;3(3 прил.):135–139. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/359>.

- Sadovnikova IV, Saralov SN, Sayfullin AP, Baranova SS. Diagnostic significance of videocapsular endoscopy in children's crown disease. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;3(3 Suppl.):135–139. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/359>.
17. Киракосян ЕВ, Лохматов ММ, Дьяконова ЕЮ. Высокотехнологичная диагностика и энтероскопическое лечение детей с синдромом Пейтца-Егерса. *Российский педиатрический журнал*. 2019;22(1):17–22. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/vysokotekhnologichnaya-diagnostika-i-enteroskopicheskoe-lechenie-detej-s-sindromom-pejttsa-egersa>. Kirakosyan EV, Lokhmatov MM, Dyakonova EY. High-tech diagnostic methods and enteroscopic treatment of children with Peutz-Jeghers syndrome. *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(1):17–22. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vysokotekhnologichnaya-diagnostika-i-enteroskopicheskoe-lechenie-detej-s-sindromom-pejttsa-egersa>.
 18. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335–347. <https://doi.org/10.1159/000529799>.
 19. Friedlander JA, Liu QY, Sahn B, Kooros K, Walsh CM, Kramer RE et al. Capsule Endoscopy Clinical Report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):485–494. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001413>.
 20. Isoldi S, Cucchiara S, Repici A, Lerner DG, Thomson M, Oliva S. Gastrointestinal endoscopy in children and adults: How do they differ? *Dig Liver Dis*. 2021;53(6):697–705. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.02.016>.
 21. Liao Z, Gao R, Xu C, Li ZS. Indications and detection, completion, and retention rates of small-bowel capsule endoscopy: a systematic review. *Gastrointest Endosc*. 2010;71(2):280–286. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2009.09.031>.
 22. Панфилова ВН, Королев ПМ, Шавров АА (мл.), Харитонова АЮ, Шавров АА, Федотов ЛЕ и др. *Детская эндоскопия*. СПб.; 2020. Режим доступа: <https://endoexpert.ru/stati/detskaya-endoskopiya-metodicheskie-rekomendatsii-rendo/>.
 23. Bandorski D, Kurniawan N, Baltas P, Hoeltgen R, Hecker M, Stunder D, Keuchel M. Contraindications for video capsule endoscopy. *World J Gastroenterol*. 2016;22(45):9898–9908. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i45.9898>.
 24. Галеев АВ, Ликутев АА, Архипова ОВ, Мтвралашвили ДА, Веселов ВВ. Актуальные вопросы подготовки пациентов к видеокапсульной эндоскопии. *Колопроктология*. 2018;(1):21–26. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-21-26>. Galyaev AV, Likutov AA, Arkhipova OV, Mtvralashvili DA, Veselov VV. Actual questions of preparation to videocapsule endoscopy. *Koloproktologia*. 2018;(1):21–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-1-21-26>.
 25. Lin L, Liu K, Liu H, Xin J, Sun Y, Xia S et al. Small intestinal mucosal abnormalities using video capsule endoscopy in intestinal lymphangiectasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):308. <https://doi.org/10.1186/s13023-023-02914-z>.
 26. Макаров ИВ, Сидоров АЮ, Жданов АВ, Зайцев ВЕ, Королев ДА, Шибанов ВЯ и др. Редкие находки капсульной эндоскопии. Клиническое наблюдение. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье*. 2024;14(4):106–112. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CASE.4>. Makarov IV, Sidorov AY, Zhdanov AV, Zaytsev VE, Korolev DA, Shibano VYa et al. Rare findings of capsule endoscopy. Clinical observation. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ" (Rehabilitation, Doctor and Health)*. 2024;14(4):106–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2024.4.CASE.4>.
 27. Данилов МА, Атрошенко АО, Чудных СМ, Щербаков ПЛ, Хатков ИЕ. Непроходимость кишечника – следствие капсульной эндоскопии у пациента с болезнью Крона (клинический случай). *Доктор.Ру*. 2016;(1):54–58. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/neprokhodimost-kishechnika-posledstvie-kapsulnoy-endoskopii-u-patsienta-s-boleznyu-krona-klinicheskij/>. Danilov MA, Atroshchenko AO, Chudnykh SM, Shcherbakov PL, Khatkov IE. Clinical Case: Intestinal Obstruction as Consequence of Capsule Endoscopy in Patient with Crohn's Disease. *Doktor.Ru*. 2016;(1):54–58. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/gastroenterologiya/neprokhodimost-kishechnika-posledstvie-kapsulnoy-endoskopii-u-patsienta-s-boleznyu-krona-klinicheskij/>.
 28. Аكوпова АО, Парфенов АИ, Щербаков ПЛ, Михеева ОМ. Роль капсульной эндоскопии в диагностике ангиодисплазий тонкой кишки. *Фарматека*. 2019;26(2):136–139. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.136-139>. Akopova AO, Parfenov AI, Shcherbakov PL, Mikheeva OM. The role of capsule endoscopy in the diagnosis of small intestine angiodysplasia. *Farmateka*. 2019;26(2):136–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2019.2.136-139>.
 29. Кашченко ВА, Респерева ДВ, Акимов ВП. Видеокапсульная эндоскопия в диагностике желудочно-кишечных кровотечений. *Новости хирургии*. 2013;21(1):64–69. Режим доступа: <https://vkashchenko.ru/news/WebPage3.pdf>. Kashchenko VA, Raspereza DV, Akimov VP. Video capsule endoscopy in diagnostics of gastrointestinal bleedings. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(1):64–69. (In Russ.) Available at: <https://vkashchenko.ru/news/WebPage3.pdf>.
 30. Бельшева ТС, Наседкина ТВ, Валиев ТТ, Матинян НВ, Малихова ОА, Семенова ВВ и др. Синдром Пейтца – Егерса: мультидисциплинарный подход в диагностике на примере клинического случая. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2021;8(4):95–102. <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102>. Belysheva TS, Nasedkina TV, Valiev TT, Matinyan NV, Malikhova OA, Semenova VV et al. Peutz–Jeghers syndrome: a multidisciplinary approach to diagnosis based on a clinical case. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2021;8(4):95–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.21682/2311-1267-2021-8-4-95-102>.
 31. Yamamoto H, Sakamoto H, Kumagai H, Abe T, Ishiguro S, Uchida K et al. Clinical Guidelines for Diagnosis and Management of Peutz-Jeghers Syndrome in Children and Adults. *Digestion*. 2023;104(5):335–347. <https://doi.org/10.1159/000529799>.
 32. Османов ИМ, Кошурникова АС, Скоробогатова ЕВ, Винокуров АВ. Опыт работы амбулаторного эндоскопического центра на базе детской больницы. *Московская медицина*. 2024;(5):88–96. Режим доступа: <https://niiroz.ru/upload/iblock/179/c6ats7u1n0hxy8sun029zurl56k1lv1w.pdf>. Osmanov IM, Koshurnikova AS, Skorobogatova EV, Vinokurov AV. Experience of an outpatient endoscopy center based at a children's hospital. *Moskovskaya Meditsina*. (In Russ.) Available at: <https://niiroz.ru/upload/iblock/179/c6ats7u1n0hxy8sun029zurl56k1lv1w.pdf>.
 33. Лохматов ММ, Будкина ТН, Олдаковский ВИ, Дьяконова ЕЮ. Синдром Пейтца – Егерса: диагностические и лечебные возможности современной внутрископической эндоскопии на примере собственного клинического наблюдения. *Педиатрическая фармакология*. 2016;13(4):395–398. <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1614>. Lokhmatov MM, Budkina TN, Oldakovskiy VI, Dyakonova EU. Peutz-Jeghers Syndrome: Diagnostic and Therapeutic Possibilities of Modern Intraluminal Endoscopy as Shown on Own Clinical Observations. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(4):395–398. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v13i4.1614>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Османов, А.С. Кошурникова
 Концепция и дизайн исследования – А.С. Кошурникова, И.М. Османов
 Написание текста – А.С. Кошурникова
 Сбор и обработка материала – А.С. Кошурникова, Е.В. Скоробогатова, Ю.А. Дмитриева
 Обзор литературы – А.С. Кошурникова
 Анализ материала – А.С. Кошурникова
 Статистическая обработка – А.С. Кошурникова
 Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова, И.М. Османов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ismail M. Osmanov, Anastasia S. Koshurnikova
 Study concept and design – Anastasia S. Koshurnikova, Ismail M. Osmanov
 Text development – Anastasia S. Koshurnikova
 Collection and processing of material – Anastasia S. Koshurnikova, Ekaterina V. Skorobogatova, Yulia A. Dmitrieva
 Literature review – Anastasia S. Koshurnikova
 Material analysis – Anastasia S. Koshurnikova
 Statistical processing – Anastasia S. Koshurnikova
 Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova, Ismail M. Osmanov

Информация об авторах:

Кошурникова Анастасия Сергеевна, к.м.н., заведующая эндоскопическим отделением, врач-эндоскопист, Московский врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; saller03@mail.ru

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н. профессор, Главный внештатный специалист педиатр Департамента здравоохранения города Москвы, главный врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., заведующая отделением гастроэнтерологии, врач-гастроэнтеролог, врач-педиатр, Московский врач, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; katrinscor@mail.ru

Дмитриева Юлия Андреевна, к.м.н., заведующая гастроцентром, врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28, доцент кафедры педиатрии имени Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; jadmitrieva@mail.ru

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

Information about the authors:

Anastasia S. Koshurnikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, Endoscopist, Moscow Doctor, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; saller03@mail.ru

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Pediatrician of the Moscow City Health Department, Chief Doctor, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; OsmanovIM@zdrav.mos.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Gastroenterologist, Pediatrician, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; katrinscor@mail.ru

Yulia A. Dmitrieva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastrocenter, Gastroenterologist, Children's City Clinical Hospital named after Z.A. Bashlayeva of the Department of Healthcare of the city of Moscow; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Associate Professor, Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; jadmitrieva@mail.ru

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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Новые аспекты диагностики, профилактики и лечения целиакии у детей

А.Т. Камилова, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@mail.ru

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3

Резюме

Целиакия постепенно превратилась в эпидемиологически значимый феномен, привлекая внимание научного сообщества. В обзоре материалов ежегодного собрания 56th ESPGHAN 2024 Annual Meeting, прошедшего в мае 2024 г. в Милане (Италия), были рассмотрены новые направления в диагностике, выявлении факторов риска, таргетном лечении и профилактике целиакии у детей. С докладами выступили ведущие исследователи целиакии из Италии, Германии и США. В частности, профессор R. Tronconi (Италия) в качестве приоритетных направлений в изучении наметил следующие: предотвращение/ослабление прогрессирования целиакии, скрининг для ранней диагностики, неинвазивные маркеры, педиатрические особенности нового лечения, показания к таргетной терапии. Профессор S. Koletzko (Германия) изложила позиции Европейского и Североамериканского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов по таргетному лечению целиакии у детей. Были озвучены основные направления таргетного лечения детей с целиакией. S. Koletzko отметила, что необходима разработка клинических руководств для новых методов лечения целиакии у детей по целевым группам. Желательным вариантом будет первичная профилактика для детей с высоким генетическим риском и вторичная профилактика для потенциальной целиакии. Особое место занимают данные о диагностике целиакии у детей, находящихся на безглютеновой диете. Рассмотрены новые направления в проведении провокации глютеном и возможность проведения биопсии залуковичного отдела двенадцатиперстной кишки без провокации, основанные на иммунофенотипировании лимфоцитов с помощью проточной цитометрии. В обзоре также обобщены данные современной литературы по темам, рассматриваемым на 56th ESPGHAN 2024 Annual Meeting.

Ключевые слова: целиакия, дети, диагностика, профилактика, лечение

Для цитирования: Камилова АТ. Новые аспекты диагностики, профилактики и лечения целиакии у детей. *Медицинский совет.* 2025;19(19):130–137. <https://doi.org/10.21518/ms2025-315>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children

Altinoy T. Kamilova, <https://orcid.org/0000-0003-1695-0978>, okamilova@mail.ru

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan

Abstract

Celiac disease has gradually become an epidemiologically significant phenomenon, attracting the attention of the scientific community. The review of the materials of the 56th ESPGHAN 2024 Annual Meeting, held in May 2024 in Milan (Italy), considered new directions in diagnostics, identification of risk factors, targeted treatment and prevention of celiac disease in children. Presentations were made by leading celiac disease researchers from Italy, Germany and the USA. In particular, Professor R. Tronconi (Italy) outlined the following areas as priority directions in celiac disease research: prevention/reduction of celiac disease progression, screening for early diagnosis, non-invasive markers, paediatric features of new treatment, indications for target therapy. Prof S. Koletzko (Germany) presented the positions of the European and North American Society of Paediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists on the target treatment of celiac disease in children. A special place is occupied by data on the diagnosis of celiac disease in children on a gluten-free diet. New directions in conducting gluten provocation and the possibility of performing a biopsy of the retrobulbar part of the duodenum without provocation, based on immunophenotyping of lymphocytes using flow cytometry, are considered. The review also summarizes the data of modern literature on the topics discussed at the 56th ESPGHAN 2024 Annual Meeting.

Keywords: celiac disease, children, diagnostics, prevention, treatment

For citation: Kamilova AT. New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):130–137. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-315>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Целиакия (Ц) – это системное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением тонкой кишки, вызванным потреблением глютена у генетически предрасположенных лиц [1–3].

Распространенность Ц в мире оценивается в 0,6–1% от общего числа населения [4]. Однако по-прежнему в значительной степени Ц недодиагностируется в развивающихся странах и в большей степени затрагивает детей [5, 6]. В то же время ошибочный диагноз Ц становится актуальной проблемой во всем мире [7]. Для оптимизации точности диагностики, чтобы избежать опасных для жизни осложнений [8], возникающих в результате нераспознанной Ц, с одной стороны, и ненужных финансовых затрат, а также ухудшения качества жизни из-за неправильного назначения пожизненной безглютеновой диеты (БГД), с другой стороны, необходимы методы диагностики, основанные на доказательных данных. В данном обзоре обобщены данные современной литературы по темам, посвященным Ц и рассматриваемым на 56th ESPGHAN 2024 Annual Meeting (Милан, Италия, 14–18 мая).

ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОФИЛАКТИКА И РАННИЕ БИОМАРКЕРЫ ЦЕЛИАКИИ

В первый день конференции с докладом «Прошлое, настоящее и будущее в исследованиях целиакии» выступил Ricardo Tronconi (European Laboratory for Investigation of Food-induced Diseases University Federico), который обозначил топ приоритетов для научных исследований,

которые были озвучены как выявление факторов риска и поиск новых биомаркеров Ц. К факторам риска профессор отнес ранние инфекции, избыточное употребление глютена, HLA 2-го класса.

Как видно из *рис. 1*, еще до поступления в питание глютена происходят изменения, по которым можно предположить развитие Ц у детей: изменение липидомики, субклиническое воспаление, отставание в развитии [9].

К ранним биомаркерам (до введения в питание глютена) были отнесены также экспрессия генов, определенные цитокины, Mi RNA (молекулы РНК, принимающие участие в регуляции экспрессии генов). Было показано, что еще до введения глютена генетически предрасположенные дети, у которых в течение жизни разовьется заболевание, демонстрируют специфический профиль фосфолипидов. Специфические триглицериды, повышенные при прогрессировании Ц, могут быть обусловлены реакцией организма на нарушение поступления основных липидов в тонкий кишечник, требующее липогенеза *de novo*. Ограниченное количество алкилацил-фосфатидилхолина и лизофосфатидилхолина, а также продолжительность грудного вскармливания позволяют отличить младенцев, у которых в будущем разовьется Ц [10–12].

До сероконверсии у младенцев, у которых впоследствии разовьется заболевание, отмечаются и другие особенности. Так, M. Galatola et al. показали, что небольшой набор не-HLA-генов по-разному экспрессируется у людей из группы риска, у которых затем развивается заболевание уже на первом году жизни, задолго до появления других клинических и серологических признаков целиакии [13].

● **Рисунок 1.** Естественное течение целиакии: факторы окружающей среды, возможные цели стратегий профилактики и биомаркеры для выявления детей из группы риска

● **Figure 1.** Natural history of celiac disease: environmental factors possible target of prevention strategies and biomarkers to identify at risk children



Также микроРНК рассматривались как возможные биомаркеры, способные предсказать заболевание. Действительно, некоторые исследования показали, что как на уровне тканей, так и на уровне крови существуют профили микроРНК, способные отличить пациентов с Ц от контрольной группы [14].

Сероконверсия, т. е. появление в сыворотке крови антител к тканевой трансглутаминазе и других аутоантител, связанных с Ц, является важным этапом естественной истории заболевания. Однако они не всегда связаны с повреждением слизистой оболочки, более того, они не приводят автоматически к эволюции в сторону атрофии ворсинок. Напротив, от 30 до 90% антител могут исчезать из сыворотки [15], что указывает на то, что такое состояние, как потенциальная Ц (нормальная слизистая, но наличие аутоантител), все еще представляет собой ситуацию, поддающуюся профилактике, когда можно остановить прогрессирование до полномасштабного заболевания.

Вопрос о том, может ли количество глютена в момент отлучения от груди и на первом году жизни каким-либо образом влиять на риск развития Ц, был предметом различных исследований. В исследовании PREVENT CD было показано, что структура потребления глютена, а также количество глютена, потребляемого в первые три года жизни, не влияют на развитие Ц [16], хотя в подгруппе с более низким генетическим риском была отмечена тенденция к положительному эффекту, что позволяет предположить, что эффект, связанный с количеством глютена, может стать более заметным у лиц с более низким генетическим риском. Более того, недавно были опубликованы данные по двум когортам риска развития диабета 1-го типа [17] и по норвежской когорте матери и ребенка [18], которые свидетельствуют о том, что потребление глютена (около 3–10 г/день) связано с развитием аутоиммунитета к СД1 и Ц. Сопоставив все эти исследования, можно сделать вывод, что один лишний кусочек хлеба (2 г/день глютена) может привести к увеличению риска развития Ц на 20–50%. Интересно, что количество глютена может сочетаться с другими факторами риска, в частности инфекциями в первые годы жизни, развития Ц. На это указывает недавнее наблюдение в рамках исследования TEDDY об аддитивном эффекте более 10 г/день потребляемого глютена и вирусной инфекции [19].

В последние годы все большее распространение получает идея о том, что глютен не является единственным питательным фактором для развития Ц, а скорее, речь может идти о том, что определенный режим питания может вызывать начальное воспалительное состояние, повышая восприимчивость к хроническим заболеваниям [20]. Работа M. Barroso et al. показала, что «благоразумная» диета в течение одного года жизни, содержащая больше фруктов, овощей, растительного масла и злаков и меньше закусок, кондитерских изделий и сахара, другими словами, более похожая на средиземноморскую диету, способна снизить уровень аутоиммунитета при Ц в течение 6 лет [21].

Другая важная гипотеза заключается в том, что процесс аутоиммунитета, приводящий к Ц, стимулируется

или включается при возникновении распространенных инфекций в период, предшествующий началу заболевания. Авторы нескольких исследований предположили, что ранние инфекции могут способствовать риску развития Ц. Прежде всего повторные инфекции ротавирусом [22, 23] и пареховирусом [23] были связаны с риском развития Ц. В исследовании TEDDY желудочно-кишечные инфекции повышали риск развития аутоиммунной Ц на 33% у генетически предрасположенных детей последующие 3 мес. жизни [24].

В Норвежском когортном исследовании матери и ребенка у детей с более чем 10 инфекциями в возрасте до 18 мес. риск развития Ц на более позднем этапе жизни был значительно выше, чем у детей с менее чем 4 инфекциями [25]. Впоследствии в той же когорте было показано, что повышенный риск развития Ц связан с желудочно-кишечными инфекциями, вызванными преимущественно энтеровирусами, особенно если инфекция была получена до сероконверсии [26].

Было предположено, что существует кумулятивный эффект воздействия энтеровируса и большого количества глютена, потребляемого в первые 2 года жизни [19]. Интересно, что в итальянском проспективном когортном исследовании с риском Ц были связаны и нежелудочные инфекции: более высокая частота инфекций дыхательных путей среди пациентов с Ц в первые 24 мес. жизни значительно способствовала дискриминации больных по сравнению с контрольной группой [27]. Учитывая важную роль инфекций, вакцинация была показана в качестве стратегии профилактики. Так, в нескольких исследованиях было показано снижение частоты заболеваний у людей, вакцинированных против ротавируса [24, 28]. Кроме того, в настоящее время проводится исследование с использованием вакцины против вируса Коксаки для профилактики сахарного диабета и Ц (клиническое исследование №NCT04690426) [29].

В ряде исследований изучалась потенциальная роль микробного состава в развитии Ц. Было показано, что дети с высоким риском имеют иную микробиоту по сравнению с детьми без генетического риска или с низким риском развития Ц [30].

Таким образом, по мнению R. Tronconi [31], стратегия первичной профилактики Ц (до введения глютена) заключается в воздействии на внешнюю экспозицию (external exposome) предшествования конфликту, на внутреннюю экспозицию (микробиом), после введения глютена защита от инфекций, позднее введение глютена, низкое содержание глютена в раннем детстве (low gluten grade), блокирование иммунного ответа слизистой кишки на глютен иммуномодуляцией.

Говоря о клинических аспектах, R. Tronconi [31] отметил гетерогенность клинических проявлений и очевидное отсутствие корреляции между симптомами, нутритивной недостаточностью, тяжестью повреждения слизистой и возможностью восстановления слизистой тонкой кишки.

В отношении новой (альтернативной) терапии Ц профессор указал, что невозможно экстраполировать исследования у взрослых на детей. Следует не только

рассматривать новые методы лечения как дополнение к безглютеновой диете, но и заниматься вопросами первичной и вторичной профилактики. В качестве приоритетных направлений в изучении Ц были озвучены следующие направления: предотвращение/ослабление прогрессирования заболевания, скрининг для ранней диагностики, неинвазивные маркеры, педиатрические особенности нового лечения, показания к таргетной терапии.

ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ТАРГЕТНОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

С докладом по лечению Ц с изложением позиции ESPGHAN and NASPGHAN по лечению Ц выступила Sibylle Koletzko (The head of the Division of Paediatric Gastroenterology and Hepatology at the Kinderpoliklinik and since 2002 of the Dr. v. Haunersches Kinderspital at the Ludwig Maximilians University; Мюнхен, Германия) [32], которая изложила 5 позиций профилактики и лечения Ц у детей.

1. Первичная профилактика до развития Ц: здоровые дети, имеющие генетический риск, – носители DQ2 и DQ8.

2. Вторичная профилактика с целью перехвата потенциальной Ц: DQ2 DG8: позитивные TTG и EMA, Marsh 0-1.

3. Дополнение к безглютеновой диете (БГД) при персистирующей энтеропатии (non-responsive celiac disease).

4. Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой тонкой кишки при воздействии глютена.

5. Терапия как альтернатива к БГД: при недавно диагностированной или нелеченой Ц с нормальными значениями физического развития и ростом, отсутствием или слабовыраженными симптомами, доказанной энтеропатией.

В табл. 1–5 приводятся более детально принципы лечения указанных таргетных групп.

В заключение S. Koletzko сказала, что необходима разработка клинических руководств для новых методов лечения Ц у детей по целевым группам. Желательным вариантом будет первичная профилактика для детей с высоким

● **Таблица 1.** Первичная профилактика целиакии

● **Table 1.** Primary prevention of celiac disease

Целевая группа	Здоровые груднички с генетической предрасположенностью к целиакии, с отр. TTgA
Возрастной диапазон	0–12 мес. до введения глютена
Возможное вмешательство	Пробиотики, лекарства, вакцинация
Роль плацебо	Да. Группа без вмешательства
Биопсия без вмешательства	Нет
Биопсия после вмешательства	Да, детям с подтвержденной целиакией
Введение глютена	Да, ограниченно или неограниченно
Первичный результат	Подтверждение целиакии по гайдлайнам
Вторичный результат	CeDa/симптомы. Антропометрия
Комментарии	Высокая степень безопасности, пол, история семьи, генетическая предрасположенность

генетическим риском и вторичная профилактика для потенциальной Ц. Строгие критерии включения и исключения, включая реальную гистопатологию, использование плацебо и централизованную гистоморфометрию в качестве основного результата, являются обязательными для большинства исследований, чтобы доказать или опровергнуть их результаты.

В настоящее время проводятся исследования по оставшке прогрессирования Ц по аналогии с СД1. Наряду с этим, Ц имеет общие с сахарным диабетом гены, обуславливающие риск (как HLA, так и не-HLA) [33], и иммунологические механизмы, вызывающие повреждение

● **Таблица 2.** Вторичная профилактика потенциальной целиакии

● **Table 2.** Secondary prevention of potential celiac disease

Целевая группа	Позитивная генетика, положительные антитела к TTgA + ЭМА Marsh 0–1
Возрастной диапазон	1–18 лет
Возможное вмешательство	Пробиотики, лекарства, вакцинация
Роль плацебо	Да. Группа без вмешательства
Биопсия без вмешательства	Нет
Биопсия после вмешательства	Да, детям с подтвержденной целиакией
Введение глютена	Неограниченно
Первичный результат	Подтверждение целиакии по биопсии
Вторичный результат	Симптомы. Косвенные маркеры
Комментарии	Исключение ложноположительной целиакии, рассматривать стратификацию по возрасту и генетическому риску

● **Таблица 3.** Дополнительная терапия для персистирующей энтеропатии, несмотря на диету (Non-responsive)

● **Table 3.** Adjunctive therapy for persistent enteropathy despite diet (Non-responsive)

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выраженной атрофией слизистой оболочки, более 2 лет БГД
Возраст	Старше 6 лет
Возможное вмешательство	Лекарства: обезвреживание глютена, эндопептидазы, модуляторы плотных контактов, ингибиторы TTG2, иммунная модуляция
Плацебо	Да
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Глютен	БГД
Первичный результат	Гистоморфологическое улучшение
Вторичный результат	Гистоморфологическое улучшение, потому что наиболее вероятной причиной является нарушение диеты
Комментарии	Самая сложная для изучения группа, потому что наиболее вероятной причиной является нарушение диеты

БГД – безглютеновая диета.

● **Таблица 4.** Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой тонкой кишки при воздействии глютена

● **Table 4.** Additional therapy for recovering patients to prevent damage to the small intestine mucosa when exposed to gluten

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выздоровлением слизистой тонкой кишки с +/- жалобы
Возраст	6–10 лет
Возможное вмешательство	Обезвреживание глютена, иммуномодуляторы
Плацебо	Нет, заживление слизистой оболочки не будет происходить при приеме плацебо
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Введение глютена	Необходимо ограничение глютена, можно использовать БГД в качестве компаратора-плацебо
Первичный результат	Нормализация соотношения «крипта – ворсинка»
Вторичный результат	Симптомы, TTG, косвенные маркеры
Особые вопросы	Этический вопрос при лечении растущих детей или детей с умеренными/тяжелыми симптомами/признаками, поэтому строгие критерии включения и исключения

БГД – безглютеновая диета.

тканей-мишеней (слизистой оболочки кишечника или островков поджелудочной железы). Уроки, полученные при профилактике сахарного диабета, могут быть особенно полезны при Ц.

Была предпринята попытка использования пробиотиков для лечения и профилактики Ц. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus paracasei* для подавления аутоиммунитета при Ц у младенцев из группы риска привело к снижению титров антиTG2-антител и изменению фенотипа кишечной микрофлоры [34].

В целом одна из задач таких испытаний – сбалансировать потенциальные преимущества и риски, и это особенно верно, когда речь идет о стратегиях, изменяющих иммунный ответ. Таким образом, патогенез Ц нуждается в уточнении: необходимо лучше понять факторы окружающей среды и генетические факторы. Проспективные исследования значительно улучшили наши знания о естественной истории болезни и позволили получить биомаркеры, которые помогают определить различные уровни вмешательства. Первичная профилактика остается главной целью, которую необходимо достичь, планируя вмешательство как можно раньше, даже до рождения. С другой стороны, даже если развиваются аутоантитела, связанные с Ц, все равно существует потенциальная терапевтическая польза от вмешательства, чтобы остановить и, возможно, обратить болезнь вспять. Профилактика Ц делает первые шаги. Попытки, основанные на сроках введения глютена в рацион питания младенцев, не дают никаких результатов. Сейчас ожидаются результаты испытаний, основанных на противовирусных прививках. Однако нет сомнений в том,

● **Таблица 5.** Дополнительная терапия выздоравливающим пациентам для предупреждения повреждения слизистой тонкой кишки при воздействии глютена

● **Таблица 5.** New aspects of the diagnosis, prevention and treatment of celiac disease in children

Целевая группа	Подтвержденная целиакия с выздоровлением слизистой тонкой кишки с +/- жалобы
Возраст	Старше 6 лет
Возможное вмешательство	Лекарства: обезвреживание глютена, эндопептидазы, модуляторы плотных контактов, ингибиторы TTG2, иммунная модуляция
Плацебо	Да
Биопсия до	Да
Биопсия после	Да
Введение глютена	Обычная БГД/умеренное количество глютена
Первичный результат	Улучшение гистоморфологии
Вторичный результат	Симптомы, косвенные маркеры
Комментарии	Наиболее подходящая группа для исследования, надежные пациенты/родители, но этические проблемы с воздействием глютена на растущих детей, но краткосрочный период кажется приемлемым

БГД – безглютеновая диета.

что исследования, направленные на поиск стратегии профилактики Ц, в ближайшие годы будут представлять собой один из фронтов исследований Ц с важными последствиями и для лечения других аутоиммунных заболеваний [33].

В настоящее время единственным эффективным методом лечения остается пожизненное полное исключение глютена. Примерно 40% пациентов с Ц не удовлетворены безглютеновой диетой из-за негативного влияния на качество жизни и ищут альтернативные методы лечения [35–37].

Клинические исследования в области лечения Ц продолжают. Ларазотид ацетат – антагонист зонулина, который блокирует плотный узел, тем самым ограничивая прохождение глютена через проницаемую слизистую оболочку кишечника [38]. Этот препарат показал эффективность в борьбе с симптомами, связанными с глютеном [38]. Существует также ограниченная информация о том, что ларазотид может позволить пациентам переносить минимальное количество глютена (непроизвольное загрязнение глютенном или кратковременное питание небольшим количеством глютена).

ALV003 (латиглютеназа) уменьшает глютен на мелкие кусочки в желудке, прежде чем он попадет в двенадцатиперстную кишку [39]. В исследовании с участием 494 пациентов с Ц латиглютеназу сравнивали с плацебо. Было показано, что латиглютеназа не улучшает гистологических данных или симптомов [38].

В 2010 г. разработана вакцина Nexvax 2 для развития устойчивости глютену Т-клеток, участвующих в воспалительной реакции слизистой оболочки тонкой кишки. Вакцинация (Nexvax 2) – еще один вариант терапии, который предполагается использовать для десенсибилизации пациентов

с Ц против пептидов глина. Хотя ее основными побочными эффектами являются боль в животе и рвота, она прошла первую фазу. Учитывая эффективность вакцин, она может стать окончательным лекарством от Ц [40].

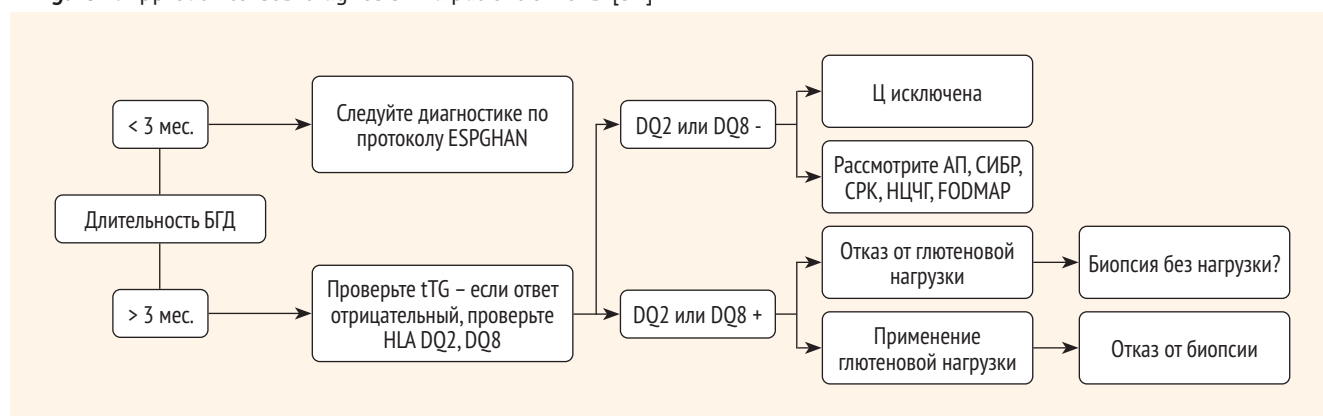
ДИАГНОСТИКА ЦЕЛИАКИИ НА БЕЗГЛУТЕНОВОЙ ДИЕТЕ

Большой интерес представил доклад Steffano Guandalini (University of Chicago; США) «Как диагностировать целиакию на БГД». В своем докладе профессор ссылался на статью A. Singh et al. [41], а также представил следующий алгоритм диагностики Ц (рис. 2).

При соблюдении БГД более 3 мес. рекомендуется проведение провокации глютенном и биопсия слизистой двенадцатиперстной кишки. Авторы предлагают проводить базовую серологию с последующим приемом минимум 3–6 г глютена в день в течение 12 нед. для оптимизации диагностической точности при оценке симптомов. Формальный контроль врача через 4–6 нед. необходим для того, чтобы врач и семья могли скорректировать дозировку или продолжительность при необходимости. Дальнейшее увеличение дозы глютена может улучшить диагностику при хорошей переносимости, хотя в отдельных случаях может быть достаточно более низкой дозы и более короткого курса (6–12 нед.) (рис. 3) [41].

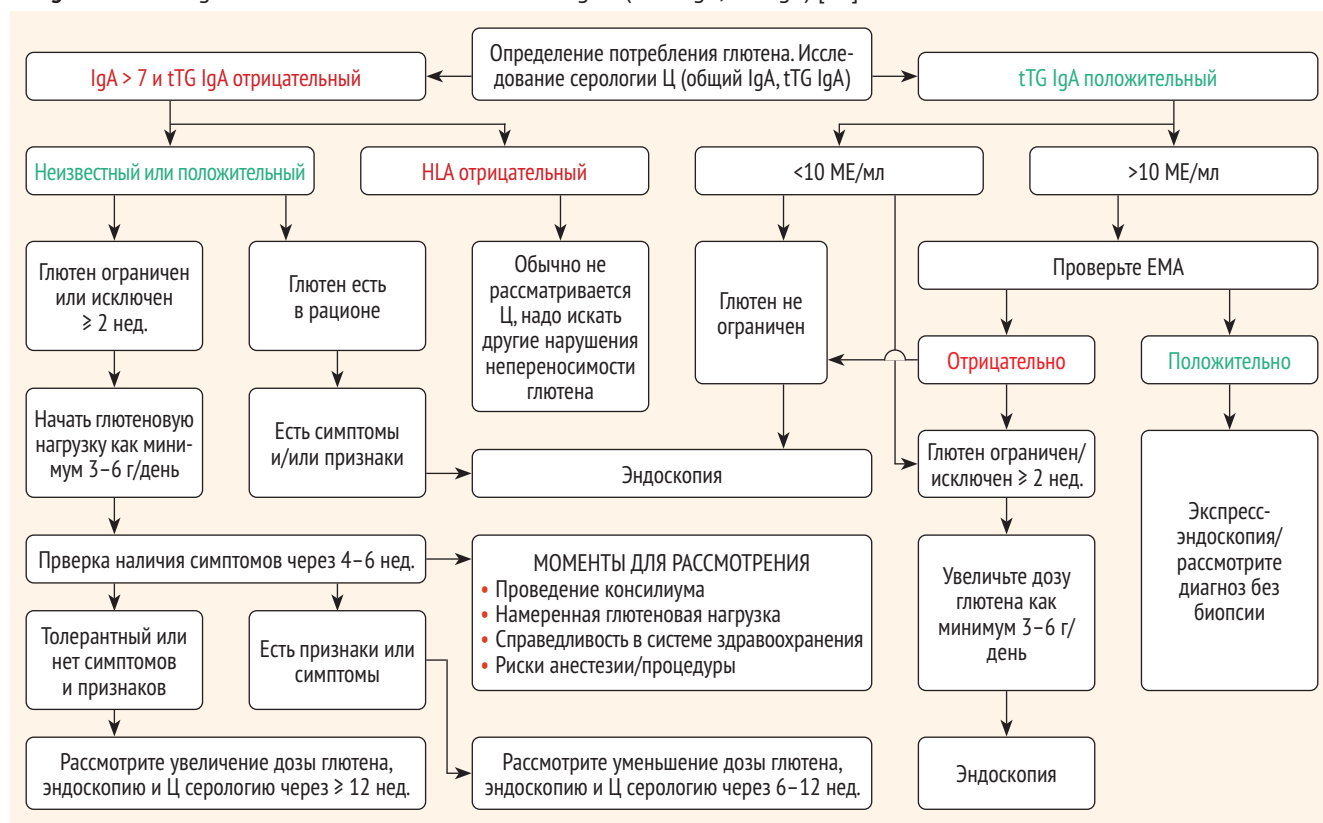
● **Рисунок 2.** Подход к диагностике целиакии у пациента на безглютеновой диете [32]

● **Figure 2.** Approach to CeD diagnosis in a patient on GFD [32]



● **Рисунок 3.** Оценка потребления глютена и начальное серологическое исследование на целиакию (общий IgA, tTG IgA) [41]

● **Figure 3.** Assess gluten intake obtain initial CD serologies (total IgA, tTG IgA) [41]



Steffano Guandalini остановился на новых методах оценки биопсийного материала в случаях диагностики Ц без провокации глютеном с помощью иммунофенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии. Интраэпителиальная лимфограмма основана на определении процента TCR-γ, -δ и снижении поверхностных CD3: белковый комплекс и корецептор Т-клеток, который участвует в активации как цитотоксических Т-клеток (CD8+–наивных Т-клеток), так и Т-хелперных клеток (CD4+–наивных Т-клеток). Одновременное увеличение TCR-γ, -δ и снижение CD3 называется целиакией лимфограммой и является дискриминантным при серонегативной, слабовыраженной Ц [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, обзор докладов ведущих европейских и американских исследователей по изучению Ц у детей и современной литературы продемонстрировал значительный прогресс в профилактике, диагностике и лечении заболевания. Представленный обзор новых научных направлений в изучении Ц у детей позволит наметить общие пути их решения.



Поступила / Received 11.02.2025
Поступила после рецензирования / Revised 07.07.2025
Принята в печать / Accepted 21.07.2025

Список литературы / References

- Leonard MM, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: a review. *JAMA*. 2017;318(7):647–656. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9730>.
- Kamilova AT, Azizova GK, Poddighe D, Umarnazarova ZE, Abdullaeva DA, Geller SI, Azimova ND. Celiac Disease in Uzbek Children: Insights into Disease Prevalence and Clinical Characteristics in Symptomatic Pediatric Patients. *Diagnostics*. 2023;13(19):3066. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13193066>.
- Камилова АТ, Умарназарова ЗЕ, Абдуллаева ДА, Геллер СИ, Азимова НК, Усманова КШ. Частота выявления и структура глютенозависимых заболеваний среди гастроэнтерологических пациентов детского возраста Республики Узбекистан (когортное проспективное исследование). *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2024;103(4):100–109. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109>.
Kamilova AT, Umarnazarova ZE, Abdullaeva DA, Geller SI, Azizova GK, Azimova ND, Usmanova KSh. Incidence and structure of gluten-dependent diseases among gastroenterological pediatric patients in Uzbekistan: a cohort prospective study. *Pediatrriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2024;103(4):100–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2024-103-4-100-109>.
- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2419–2426. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpr1113994>.
- Poddighe D, Abdulkhakimova D. Celiac Disease in Asia beyond the Middle East and Indian subcontinent: Epidemiological burden and diagnostic barriers. *World J Gastroenterol*. 2021;27:2251–2256. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i19.2251>.
- Камилова АТ, Азимова НК, Геллер СИ. Современное состояние диагностики целиакии в Узбекистане: проблемы и решения. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(4):15–22. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
Kamilova AT, Azizova GK, Geller SI. Current state of celiac disease diagnosis in Uzbekistan: problems and solutions. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(4):15–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2021-4-15-22>.
- Ianiro G, Bibbò S, Bruno G, Ricci R, Arena V, Gasbarrini A, Cammarota G. Prior Misdiagnosis of Celiac Disease Is Common Among Patients Referred to a Tertiary Care Center: A Prospective Cohort Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e139. <https://doi.org/10.1038/ctg.2015.48>.
- Biagi F, Schieppatti A, Maiorano G, Fraternali G, Agazzi S, Zingone F et al. Risk of complications in coeliac patients depends on age at diagnosis and type of clinical presentation. *Dig Liver Dis*. 2018;50:549–552. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.12.001>.
- Auricchio R, Troncone R. Can Celiac Disease Be Prevented? *Front Immunol*. 2021;12:672148. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672148>.
- Auricchio R, Galatola M, Cielo D, Amoresano A, Caterino M, De Vita E et al. A Phospholipid Profile At 4 Months Predicts the Onset of Celiac Disease in at Risk Infants. *Sci Rep*. 2019;9:14303. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50735-7>.
- Castellaneta S, Piccinno E, Oliva M, Cristofori F, Vendemiale M, Ortolani F et al. High Rate of Spontaneous Normalization of Celiac Serology in a Cohort of 446 Children With Type 1 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Care*. 2015;38(5):760–766. <https://doi.org/10.2337/dc14-2890>.
- Sen P, Carlsson C, Virtanen SM, Simell S, Hyöty H, Ilonen J et al. Persistent Alterations in Plasma Lipid Profiles Before Introduction of Gluten in the Diet Associated With Progression to Celiac Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(5):1–10. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000044>.
- Galatola M, Cielo D, Panico C, Stellato P, Malamisura B, Carbone L et al. Pre-Symptomatic Diagnosis of Celiac Disease in Predisposed Children: The Role of Gene Expression Profile. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(3):314–320. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001519>.
- Amr KS, Bayoumi FS, Eissa E, Abu-Zekry M. Circulating microRNAs as Potential non-Invasive Biomarkers in Pediatric Patients With Celiac Disease. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2019;51:159–164. <https://doi.org/10.23822/EurAnnACI.1764-1489.90>.
- Auricchio R, Mandile R, Del Vecchio MR, Scapaticci S, Galatola M, Maglio M et al. Progression of Celiac Disease in Children with Antibodies Against Tissue Transglutaminase and Normal Duodenal Architecture. *Gastroenterology*. 2019;157(2):413–420.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.004>.
- Crespo Escobar P, Mearin ML, Hervás D, Auricchio R, Castillejo G, Gyimesi J et al. The Role of Gluten Intake At an Early Age in Celiac Disease Development: A Further Analysis of the Prospective Prevent CD Cohort Study. *Am J Clin Nutr*. 2017;105:890–896. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144352>.
- Mårild K, Dong F, Lund-Blix NA, Seifert J, Barón AE, Waugh KC et al. Gluten Intake and Risk of Celiac Disease: Long-Term Follow-Up of an At-Risk Birth Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1307–1314. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000255>.
- Lund-Blix NA, Mårild K, Tapia G, Norris JM, Stene LC, Størdal K. Gluten Intake in Early Childhood and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(8):1299–1306. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000331>.
- Lindorfs K, Lin J, Lee HS, Hyöty H, Nykter M, Kurppa K et al. Metagenomics of the Fecal Virome Indicate a Cumulative Effect of Enterovirus and Gluten Amount on the Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Genetically At Risk Children: The TEDdy Study. *Gut*. 2020;69:1416–1422. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319809>.
- Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB et al. Whole Grain Rich Diet Reduces Body Weight and Systemic Low Grade Inflammation Without Inducing Major Changes of the Gut Microbiome: A Randomized Cross-Over Trial. *Gut*. 2019;68:83–93. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314786>.
- Barroso M, Beth SA, Voortman T, Jaddoe VW, van Zelm MC, Moll HA et al. Dietary Pattern After the Weaning and Lactation Period are Associated With Celiac Disease Autoimmunity in Children. *Gastroenterology*. 2019;154(8):2087–2096. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.02.024>.
- Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L et al. Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study. *Am J Gastroenterol*. 2006;100:2333–2340. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00741.x>.
- Tapia G, Chudá K, Kahrs CR, Stene LC, Kramma L, Mårild K et al. Parechovirus Infection in Early Childhood and Association With Subsequent Celiac Disease. *Am J Gastroenterol*. 2020;116(4):788–795. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001003>.
- Kemppainen KM, Lynch KF, Liu E, Lonnrot M, Simell V, Briese T et al. Factors That Increase the Risk of Celiac Disease Autoimmunity After a Gastrointestinal Infection in Early Life. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:694–702. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.033>.
- Mårild K, Kahrs CR, Tapia G, Stene L, Størdal K. Infections and Risk of Celiac Disease in Childhood: A Prospective Nationwide Cohort Study. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1475–1484. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.287>.
- Kahrs CR, Chuda K, Tapia G, Stene LC, Mårild K, Rasmussen T et al. Enterovirus as Trigger of Coeliac Disease: Nested Case-Control Study Within Prospective Birth Cohort. *BMJ*. 2019;364:l231. <https://doi.org/10.1136/bmj.l231>.
- Auricchio R, Cielo D, de Falco R, Galatola M, Bruno V, Malamisura B et al. Respiratory Infections and the Risk of Celiac Disease. *Pediatrics*. 2017;140(4):e20164102. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4102>.
- Hemming-Harlow M, Lähdeaho ML, Markku Mäki M, Vesikari T. Rotavirus Vaccination Does Not Increase Type 1 Diabetes and May Decrease Celiac Disease in Children and Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(5):539–541. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002281>.

29. Hyöty H, Kääriäinen S, Laiho JE, Comer GM, Tian W, Härkönen T et al. Safety, tolerability and immunogenicity of PRV-101, a multivalent vaccine targeting coxsackie B viruses (CVBs) associated with type 1 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled Phase I trial. *Diabetologia*. 2024;67(5):811–821. <https://doi.org/10.1007/s00125-024-06092-w>.
30. Olivares M, Neef A, Castillejo G, De Palma G, Varea V, Capilla A et al. The HLA-DQ2 Genotype Selects for Early Intestinal Microbiota Composition in Infants At High Risk of Developing Celiac Disease. *Gut*. 2015;64:406–417. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-306931>.
31. Meijer CR, Auricchio R, Putter H, Castillejo G, Crespo P, Gyimesi J et al. Prediction Models for Celiac Disease Development in Children From High-Risk Families: Data From the PreventCD Cohort. *Gastroenterology*. 2022;163(2):426–436. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.04.030>.
32. Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G et al. ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2022;75(3):369–386. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540>.
33. Beik P, Ciesielska M, Kucza M, Kurczewska A, Kuźmińska J, Maćkowiak B et al. Prevention of Type 1 Diabetes: Past Experience and Future Opportunities. *J Clin Med*. 2020;9:2805. <https://doi.org/10.3390/jcm9092805>.
34. Hakansson A, Aronsson CA, Brundin C, Oscarsson E, Molin G, Agardh D. Effects of Lactobacillus Plantarum and Lactobacillus Paracasei on the Peripheral Immune Response in Children With Celiac Disease Autoimmunity: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Nutrients*. 2019;11(8):1925. <https://doi.org/10.3390/nu11081925>.
35. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53–71. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53>.
36. Aziz I, Evans KE, Papageorgiou V, Sanders DS. Are patients with coeliac disease seeking alternative therapies to a gluten-free diet? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(1):27–31. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21451794>.
37. Rashid M, Cranney A, Zarkadas M, Graham ID, Switzer C, Case S et al. Celiac disease: evaluation of the diagnosis and dietary compliance in Canadian children. *Pediatrics*. 2005;116:e754–e759. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-0904>.
38. Leffler DA, Kelly CP, Green PH, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W et al. Larazotide acetate for persistent symptoms of celiac disease despite a gluten-free diet: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015;148:1311–9.e6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008>.
39. Lähdeaho ML, Kaukinen K, Laurila K, Vuotikka P, Koivurova OP, Kärjä-Lahdensuu T et al. Glutenase ALV003 attenuates gluten-induced mucosal injury in patients with celiac disease. *Gastroenterology*. 2014;146:1649–1658. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.031>.
40. Anderson RP, Jabri B. Vaccine against autoimmune disease: antigen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol*. 2013;25:410–417. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2013.02.004>.
41. Singh A, Kleinhenz J, Brill H, Fahey L, Silvester JA, Sparks B et al. A Clinician's Guide to Gluten Challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;77(6):698–702. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003923>.
42. Camarero C, De Andrés A, García-Hoz C, Roldán B, Muriel A, León F, Roy G. Assessment of Duodenal Intraepithelial Lymphocyte Composition (Lymphogram) for Accurate and Prompt Diagnosis of Celiac Disease in Pediatric Patients. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021;12(11):e00426. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000426>.

Информация об авторе:

Камилова Алтиной Турсуновна, д.м.н., профессор, руководитель отдела гастроэнтерологии и нутрициологии, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр педиатрии; 100179, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. 2-й Чимбай, проезд Талант, д. 3; okamilova@yahoo.com

Information about the author:

Altinoy T. Kamilova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Pediatrics; 3, 2nd Chimbay St., Talant Proezd, Tashkent, 100179, Republic of Uzbekistan; okamilova@mail.ru

Особенности диагностики целиакии у детей с дефицитом иммуноглобулина А

А.Д. Гостюхина^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>, gostuhinaa@gmail.com

Ю.А. Дмитриева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>, jadmitrieva@mail.ru

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

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Введение. Серологические методы исследования являются основным инструментом для проведения скрининга на целиакию. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами заболевания являются антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе и эндомизию, однако возможность их использования ограничена концентрацией общего IgA в сыворотке крови. Ввиду частой ассоциации целиакии с селективным дефицитом иммуноглобулина А актуальным является поиск диагностических маркеров в данной группе пациентов.

Цель. Определить диагностическую ценность серологических маркеров при обследовании на целиакию детей со снижением концентрации иммуноглобулина А в сыворотке.

Материалы и методы. Проведен анализ чувствительности, специфичности, положительной и отрицательной прогностической ценности антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (tTG IgG), деамидированным пептидам глиадина (DPG IgG) и глиадину (AGA IgG) в группе 166 детей в возрасте от 1 до 17 лет (средний возраст – 6,04 года) с различной степенью дефицита иммуноглобулина А.

Результаты. Частота выявления целиакии у симптомных пациентов со снижением концентрации иммуноглобулина А сыворотки составила 13,2%, достигая 20% в группе пациентов с селективным дефицитом IgA. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgG продемонстрировали высокие значения чувствительности, специфичности и положительной прогностической ценности, составив 85, 97,3 и 85% соответственно. При сравнимой чувствительности и специфичности DPG IgG значимо уступали в показателе положительной прогностической ценности (26,7%). AGA IgG показали наименьшую диагностическую ценность. При анализе зависимости степени гистологических изменений от концентрации tTG IgG статистически значимой корреляции определено не было.

Выводы. Частая ассоциация глютеновой энтеропатии с гипогаммаглобулинемией А определяет необходимость активного скрининга на целиакию среди детей с данными особенностями гуморального иммунитета. Антитела к тканевой трансглутаминазе IgG демонстрируют высокую диагностическую ценность при обследовании детей с дефицитом IgA, однако верификация диагноза требует обязательного эндоскопического и гистологического исследования.

Ключевые слова: целиакия, дети, иммуноглобулин А, дефицит IgA, скрининг, серологические маркеры, антитела к тканевой трансглутаминазе, антитела к глиадину, антитела к деамидированным пептидам глиадина, чувствительность и специфичность серологических тестов, атрофическая энтеропатия по классификации Marsh-Oberhuber

Для цитирования: Гостюхина АД, Дмитриева ЮА, Захарова ИН. Особенности диагностики целиакии у детей с дефицитом иммуноглобулина А. *Медицинский совет.* 2025;19(19):138–143. <https://doi.org/10.21518/ms2025-409>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The options of celiac disease diagnostics in children with immunoglobulin A deficiency

Anastasia D. Gostyukhina^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3774-2633>, gostuhinaa@gmail.com

Yulia A. Dmitrieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-0668-7336>, jadmitrieva@mail.ru

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

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

² Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

Introduction. Serological methods remain the main tool for screening for celiac disease. The most sensitive and specific markers of the disease are anti-tissue transglutaminase and anti-endomysium IgA antibodies, but the possibility of their use is limited by the concentration of serum total IgA. Due to the frequent association of celiac disease with selective immunoglobulin A deficiency, the search for diagnostic markers in this group of patients is relevant.

Aim. To evaluate the diagnostic value of serological markers of celiac disease in children with decreased serum immunoglobulin A.

Materials and methods. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of IgG antibodies to anti-tissue transglutaminase (anti-tTG IgG), deamidated gliadin peptides (anti-DPG IgG) and gliadin (AGA IgG) were analyzed in a group of 166 children aged 1 to 17 years, average age 6.04 years, with varying degrees of immunoglobulin A deficiency.

Results. The incidence of celiac disease in symptomatic patients with decreased serum immunoglobulin A concentrations was 13.2%, increasing up to 20% in the group of patients with selective IgA deficiency. Anti-tTG IgG demonstrated high values of sensitivity, specificity and positive predictive value as 85%, 97.3% and 85%, respectively. With comparable sensitivity and specificity, anti-DPG IgG were significantly worse with positive predictive value (26.7%). AGA IgG showed the lowest diagnostic value. When analyzing the dependence of the degree of histological changes on the concentration of tTG IgG, no statistically significant correlation was determined.

Conclusions. Frequent association of gluten enteropathy with hypogammaglobulinemia A determines the need for active screening for celiac disease among children with these type of humoral immunity. Anti-tTG IgG demonstrate high diagnostic value in children with IgA deficiency, however, verification of the diagnosis of celiac disease in patients with hypogammaglobulinemia A requires mandatory endoscopic and histological studies.

Keywords: celiac disease, children, immunoglobulin A, IgA deficiency, screening for celiac disease, serological markers, antibodies to tissue transglutaminase, antibodies to gliadin, antibodies to deamidated gliadin peptides, sensitivity and specificity of serological tests, atrophic enteropathy according to the Marsh-Oberhuber classification

For citation: Gostyukhina AD, Dmitrieva YuA, Zakharova IN. The options of celiac disease diagnostics in children with immunoglobulin A deficiency. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):138–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-409>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным эпидемиологическим данным, средняя частота целиакии в мире достигает 1%, возрастающая до 8–10% в отдельных группах риска [1–4]. В основе своевременной диагностики заболевания лежат различные программы скрининга, основанные на выявлении характерных серологических маркеров. Результаты крупных исследований определяют антитела класса IgA к тканевой трансглутаминазе (tTG IgA) и антитела к эндомизию (EMA IgA) как наиболее специфичные и чувствительные при первичной диагностике целиакии. При этом в связи с техническими особенностями выполнения тестов именно определение антител tTG IgA является предпочтительным исследованием при подозрении на глютеную энтеропатию [1, 3, 5]. Федеральными клиническими рекомендациями и протоколом диагностики целиакии, утвержденным Европейским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN), закреплена необходимость одновременного исследования концентрации общего IgA сыворотки при обследовании пациентов для оценки достоверности результатов серологических тестов ввиду частой ассоциации целиакии с селективным дефицитом IgA сыворотки [1–3].

Селективный дефицит IgA определяется как отсутствие или снижение уровня IgA в сыворотке ниже 7 мг/дл (0,07 г/л) при нормальной концентрации IgG и IgM у пациентов старше 4 лет при условии исключения иных причин гипогаммаглобулинемии [6, 7]. Возрастные ограничения при постановке диагноза определяются тем, что у детей раннего возраста может отмечаться транзиторный дефицит, обусловленный замедленным становлением системы IgA после рождения. В связи с тем что определение пороговой концентрации 0,07 г/л ограничено возможностями отдельных лабораторий, ESPGHAN рекомендует рассматривать уровень IgA менее 0,2 г/л как критерий для выявления пациентов с его дефицитом [3]. Концентрация иммуноглобулина A в сыворотке крови выше 0,2 г/л, но менее возрастной нормы, определенная лабораторией, может рассматриваться как

гипогаммаглобулинемия IgA или частичный дефицит IgA [8]. Целиакия входит в группу часто ассоциированных с селективным дефицитом IgA патологических состояний, наряду с инфекционными, аллергическими и воспалительными заболеваниями кишечника [9]. В связи со снижением чувствительности антител класса IgA у лиц с данным вариантом иммунодефицита поиск наиболее оптимальных подходов к диагностике целиакии в этой группе пациентов остается актуальным направлением проводимых клинических исследований.

Целью настоящей работы явилось определение диагностической ценности серологических маркеров при обследовании на целиакию детей со снижением концентрации иммуноглобулина A в сыворотке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 01.01.2022 по 31.12.2024 в рамках когортного аналитического (ретроспективного и проспективного) исследования, выполненного на базе ДГКБ им. З.А. Башляевой, были обследованы 4 029 детей с комплексом кишечных или внекишечных проявлений, настораживающих в отношении целиакии. Протокол и дизайн исследования были одобрены локальным этическим комитетом Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ (протокол №12 от 28.09.2022). Всем детям выполнено исследование концентрации общего IgA в сыворотке, по результатам чего было выявлено 166 детей с различной степенью дефицита IgA. Возраст детей составил от 1 до 17 лет, средний возраст – 6,04 года; девочки – 43,98% (n = 73), мальчики – 56,02% (n = 93). Пациенты были распределены на 3 группы. В группу пациентов с селективным дефицитом иммуноглобулина A были отнесены 25 пациентов с концентрацией IgA менее 0,2 г/л и нормальной концентрацией IgG (0,62%). У 3 863 детей определена нормальная иммунограмма. Гипогаммаглобулинемия IgA (частичный дефицит) выявлена у 141 ребенка, продемонстрировавших снижение концентрации IgA ниже возрастной нормы, но превышающей 0,2 г/л (3,5%) (рис. 1). В ходе углубленного

обследования диагноз «целиакия» установлен 323 пациентам (7,1%), среди них 301 ребенок имел нормальный иммунный статус, 17 детей – гипогаммаглобулинемию IgA и 5 детей – селективный дефицит IgA. Диагностика глютеновой энтеропатии у иммунокомпетентных пациентов проводилась согласно общепринятым критериям [1–3]. У детей с нарушениями гуморального иммунитета критериями постановки диагноза целиакии явились наличие глютенозависимых симптомов и гистологических изменений, соответствующих атрофической энтеропатии с межэпителиальным лимфоцитозом в стадии Marsh 2-3 согласно классификации Marsh-Oberhuber. В группе детей с различной степенью снижения иммуноглобулина A проведена оценка диагностической ценности антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (tTG IgG), деамидированным пептидам глиадина (DPG IgG) и глиадину (AGA IgG). Для статистического анализа были использованы Microsoft Office Excel 2021 и STATISTICA 10.0.1011.0. Проверка на нормальность распределения проведена при помощи критерия Шапиро – Уилка. Для оценки параметров, имеющих ненормальное распределение, использовался непараметрический критерий Краскела – Уоллиса для определения статистической значимости различий. Оценка корреляции проводилась с использованием метода Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота выявления целиакии у пациентов со снижением концентрации иммуноглобулина A в сыворотке составила 13,2%, достигая 20% в группе пациентов с селективным дефицитом IgA. Анализ чувствительности, специфичности, положительной (Positive predictive value, PPV) и отрицательной (Negative predictive value, NPV) прогностической ценности серологических маркеров при обследовании детей со снижением концентрации иммуноглобулина A в сыворотке представлены в *табл. 1*. Одновременно высокие значения всех оцениваемых параметров определены для антител к тканевой трансглутаминазе IgG.

При анализе диагностической ценности антител к тканевой трансглутаминазе IgG, в зависимости от концентрации иммуноглобулина A в сыворотке крови, определены сравнимые показатели в группах гипогаммаглобулинемии и селективного дефицита IgA (*табл. 2*).

При анализе зависимости степени атрофических изменений слизистой двенадцатиперстной кишки от концентрации tTG IgG у пациентов с дефицитом IgA и подтвержденным диагнозом целиакии статистически значимой корреляции определено не было ($r = -0,22$, $p > 0,05$) (*рис. 2*).

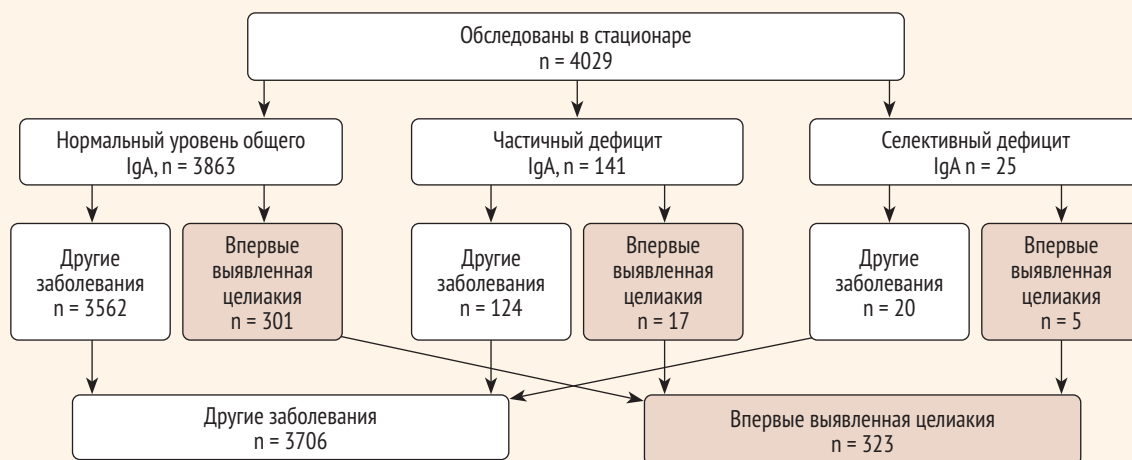
ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика целиакии регламентируется федеральными и зарубежными клиническими рекомендациями. В качестве первичного исследования при подозрении на глютеновую энтеропатию рекомендовано исследование антител к тканевой трансглутаминазе IgA [1–3]. Метаанализ 2022 г. убедительно доказал, что определение антител к тканевой трансглутаминазе IgA при целиакии у детей имеет чувствительность и специфичность, соответствующие 97,7% и 70,2% [10]. По результатам крупного российского исследования, tTG IgA антитела продемонстрировали максимальную чувствительность (98,02%) и специфичность (99,48%) при использовании в детской популяции, что полностью соотносится с рекомендациями применения данного теста в качестве скринингового при подозрении на целиакию у иммунокомпетентных детей [5]. Однако данный подход первичного обследования не может быть применен в случае снижения концентрации общего IgA в сыворотке крови пациентов.

Селективный дефицит IgA является наиболее распространенным первичным иммунодефицитным состоянием. Частота встречаемости селективного дефицита IgA варьируется от 0,1% на территории Великобритании до 0,7% – среди населения Аравийского полуострова. Среди родственников первой линии людей с селективным дефицитом IgA 10,8% имеют какую-либо форму недостаточности

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов в зависимости от концентрации общего IgA в сыворотке

● **Figure 1.** Distribution of patients according to total serum IgA level



● **Таблица 1.** Диагностическая ценность серологических маркеров у детей со снижением концентрации IgA в сыворотке крови

● **Table 1.** Diagnostic value of serological markers in children with reduced serum IgA levels

Тест	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
IgG к tTG (n = 133)	0,850	0,973	0,850	0,973
DPG-IgG (n = 59)	0,800	0,796	0,267	0,977
AGA-IgG (n = 80)	0,857	0,479	0,136	0,972

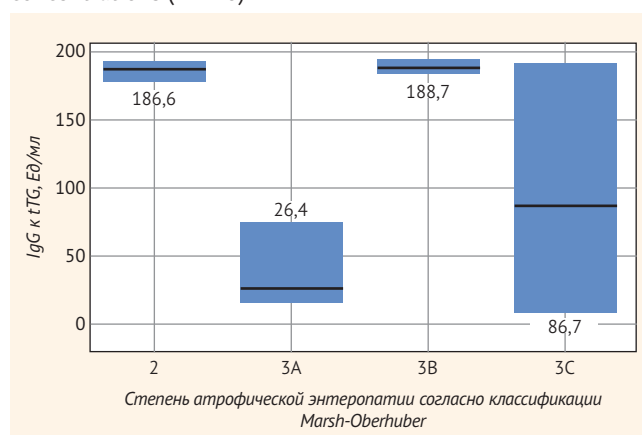
● **Таблица 2.** Диагностическая ценность антител к тканевой трансглутаминазе IgG у детей в зависимости от степени дефицита IgA (n = 133)

● **Table 2.** Diagnostic value of tTG-IgG antibody concentrations in children according to the level of IgA deficiency (n = 133)

Степень снижения IgA	Чувствительность	Специфичность	PPV	NPV
Гипогаммаглобулинемия IgA (n = 108)	0,866	0,978	0,866	0,978
Селективный дефицит IgA (n = 25)	0,800	0,950	0,800	0,950

● **Рисунок 2.** Степень атрофической энтеропатии у пациентов со снижением концентрации иммуноглобулина А в сыворотке в зависимости от концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgG (n = 18)

● **Figure 2.** Degree of atrophic enteropathy in patients with reduced serum IgA levels according to tTG-IgG antibody concentrations (n = 18)



антител [6, 8]. Стоит отметить, что истинная частота заболевания может быть выше, поскольку у части больных заболевание протекает бессимптомно, в то же время скрининговые программы по выявлению данного состояния до настоящего времени активно не проводятся.

Основными причинами гипогаммаглобулинемии А являются возрастные особенности гуморального иммунитета у детей, а также вторичные иммунодефицитные состояния, формирующиеся в условиях рецидивирующих инфекционных заболеваний, белково-энергетической

недостаточности, синдрома нарушенного всасывания, дефицита различных микроэлементов и витаминов, что часто определяется у пациентов с целиакией [11, 12].

Рецидивирующие инфекционные заболевания лор-органов и респираторного тракта являются наиболее частым клиническим проявлением селективного дефицита IgA, основными патогенами при этом являются *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* [8, 13, 14]. Аналогичным образом пациенты с селективным дефицитом IgA предрасположены к паразитарным инвазиям и инфекциям желудочно-кишечного тракта [15]. Еще одним проявлением дефицита IgA являются аллергические заболевания. В исследовании A. Aghamohammadi et al. было продемонстрировано, что более 80% больных (в возрасте от 4 до 32 лет) имели аллергические заболевания, включая бронхиальную астму, atopический дерматит, аллергический ринит/конъюнктивит, крапивницу, лекарственную или пищевую аллергию [16]. При этом у 40,5% пациентов именно аллергические состояния явились основным клиническим проявлением селективного дефицита IgA. К наиболее тяжелым проявлениям селективного дефицита IgA относятся различные аутоиммунные заболевания, включая целиакию [8, 17, 18]. Частота селективного дефицита IgA среди больных целиакией достигает 1:200 [19], в то же время частота целиакии у пациентов с гипогаммаглобулинемией А превосходит общепопуляционную и достигает 3–6% [20, 21].

С учетом того что диагностика целиакии строится на определении в сыворотке крови специфических для заболевания аутоантител класса IgA (антитела к тканевой трансглутаминазе и эндомизию), оценка исходного уровня иммуноглобулина А в сыворотке является обязательной в рамках первичного серологического скрининга на целиакию. При выявлении дефицита IgA возможной стратегией диагностического поиска является определение антител класса IgG в сочетании с качественной морфологической диагностикой для верификации диагноза [1, 3]. Исследования диагностической ценности серологических маркеров у пациентов со снижением концентрации IgA в сыворотке демонстрировали различные результаты. В исследовании 2003 г. чувствительность и специфичность антител к тканевой трансглутаминазе IgG у пациентов с дефицитом IgA составили 98,7% и 98,6% соответственно [22]. Работа 2007 г. также продемонстрировала достаточно высокие показатели чувствительности и специфичности для антител класса IgG к тканевой трансглутаминазе (75–95% и 94–100% соответственно) и указала на возможную диагностическую ценность антител к деамидированным пептидам глина IgG, чувствительность (80%) и специфичность (98%) которых существенно превзошла аналогичные показатели для антиглиадиновых антител IgG (40% и 87% соответственно) [23]. С 2004 г. антитела к деамидированным пептидам глина рассматривались как новый диагностический тест, позволяющий эффективно обследовать как иммунокомпетентных пациентов, так и дефицитных по IgA взрослых или детей первых двух лет жизни с преходящей гипогаммаглобулинемией [24–26]. Однако последующие исследования продемонстрировали,

что изолированное повышение антител класса IgG к деамидированным пептидам глиаина имеет крайне низкую положительную прогностическую ценность (5%) и демонстрирует высокий процент ложноположительных результатов [27]. Аналогичные данные были получены и для антител к тканевой трансглутаминазе IgG [28], хотя анализ диагностической ценности антител класса G в обоих исследованиях проводился без акцента на пациентов с гипогаммаглобулинемией A.

По результатам нашего исследования наибольшей чувствительностью (85%) и специфичностью (97,3%) обладали антитела к тканевой трансглутаминазе IgG. Обращало на себя внимание, что при сравнимых аналогичных показателях для антител к деамидированным пептидам глиаина положительная прогностическая ценность tTG IgG (85%) существенно превосходила таковую у DPG IgG (26,7%). При достаточно высокой чувствительности (85,7%) антиглиадиновых антител IgG их специфичность (47,9%) и положительная прогностическая ценность (13,6%) значительно уступали другим аутоантителам класса IgG. Полученные нами данные свидетельствуют в пользу возможности использования антител к тканевой трансглутаминазе IgG в качестве маркера для скрининга на целиакию у пациентов со снижением концентрации иммуноглобулина A в сыворотке, при этом степень дефицита IgA значимо не повлияла на диагностическую ценность tTG IgG.

Принимая во внимание позицию Европейского общества детских гастроэнтерологов (ESPGHAN) в отношении обязательной гистологической верификации целиакии у пациентов со снижением концентрации общего IgA сыворотки [2], всем пациентам проведено эндоскопическое исследование с забором 4 биоптатов слизистой двенадцатиперстной кишки. При анализе зависимости

степени гистологических изменений от концентрации антител к тканевой трансглутаминазе IgG статистически значимой корреляции оцениваемых параметров определено не было. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о невозможности применения критериев ESPGHAN по диагностике целиакии без биопсии [3], основываясь на концентрации аутоантител класса G у пациентов с дефицитом иммуноглобулина A сыворотки.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают частую ассоциацию целиакии с селективным дефицитом и гипогаммаглобулинемией IgA, что подтверждает необходимость обязательной оценки концентрации IgA при первичном обследовании пациентов, а с другой стороны, определяет целесообразность активного скрининга на целиакию среди детей с данными нарушениями гуморального иммунитета. Несмотря на неоднозначную позицию ранее проведенных исследований в отношении диагностической ценности серологических маркеров у пациентов с гипогаммаглобулинемией IgA, наше исследование продемонстрировало высокую диагностическую ценность антител к тканевой трансглутаминазе IgG. Сокращение первичного диагностического минимума при скрининге на целиакию до определения антител к тканевой трансглутаминазе IgA и IgG в сочетании с оценкой концентрации общего IgA в сыворотке является оправданным подходом для снижения затрат в системе здравоохранения.



Поступила / Received 05.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2025
Принята в печать / Accepted 05.09.2025

Список литературы / References

- Боровик ТЭ, Захарова ИН, Потапов АС, Бельмер СВ, Хавкин АИ, Ревнова МО и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. 2015. 22 с. Режим доступа: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/107.html>.
- Парфенов АИ, Маев ИВ, Баранов АА, Бакулин ИГ, Сабельникова ЕА, Крумс ЛМ и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Альманах клинической медицины*. 2016;44(6): 661–688. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
- Parfenov AI, Mayev IV, Baranov AA, Bakulin IG, Sabelnikova EA, Krums LM et al. The Russian consensus on diagnosis and treatment of coeliac disease in children and adults. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016;44(6):661–688. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2016-44-6-661-688>.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó Z, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020;70(1):141–156. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497>.
- Гостюхина АД, Дмитриева ЮА, Османов ИМ, Майкова ИД, Скоробогатова ЕВ, Радченко ЕР, Захарова ИН. Выборочный скрининг на целиакию среди пациентов с гастроинтестинальными симптомами. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2024;(2):162–166. <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.2.202950>.
- Gostyukhina AD, Dmitrieva YuA, Osmanov IM, Maikova ID, Skorobogatova EV, Radchenko ER, Zakharova IN. Selective screening for celiac disease in patients with gastrointestinal symptoms: A retrospective study. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2024;(2):162–166. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2024.2.202950>.
- Дмитриева ЮА, Захарова ИН, Османов ИМ, Гостюхина АД, Тесленко СЕ, Радченко ЕР и др. Диагностическая ценность серологических маркеров при целиакии у детей. *Медицинский совет*. 2024;18(11):180–187. <https://doi.org/10.21518/ms2024-315>.
- Dmitrieva YA, Zakharova IN, Osmanov IM, Gostyukhina AD, Teslenko SE, Radchenko ER et al. Diagnostic value of serological markers for celiac disease in children. *Meditinskiy Sovet*. 2024;(11):180–187. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-315>.
- Yazdani R, Azizi G, Abolhassani H, Aghamohammadi A. Selective IgA deficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical phenotype, diagnosis, prognosis and management. *Scand J Immunol*. 2017;85(1):3–12. <https://doi.org/10.1111/sji.12499>.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186–1205. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>.
- Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol*. 2010;30(1):10–16. <https://doi.org/10.1007/s10875-009-9357-x>.
- Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monteiro RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol*. 2008;28(1):56–61. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9163-2>.
- Sheppard AL, Elwenspoek MMC, Scott LJ, Corfield V, Everitt H, Gillett PM et al. Systematic review with meta-analysis: the accuracy of serological tests to support the diagnosis of coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(5):514–527. <https://doi.org/10.1111/apt.16729>.
- Коровина НА, Заплатников АЛ. Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике. М.: 2008. 60 с.
- Дранник ГН. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Медицинское информационное агентство; 2003. 604 с.
- Janzi M, Kull I, Sjöberg R, Wan J, Melén E, Bayat N et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. *Clin Immunol*. 2009;133(1):78–85. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2009.05.014>.

14. Corthésy B. Roundtrip ticket for secretory IgA: role in mucosal homeostasis? *J Immunol.* 2007;178(1):27–32. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.1.27>.
15. Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2001;21(5):303–309. <https://doi.org/10.1023/a:1012241117984>.
16. Aghamohammadi A, Cheraghi T, Gharagozlou M, Movahedi M, Rezaei N, Yeganeh M et al. IgA deficiency: correlation between clinical and immunological phenotypes. *J Clin Immunol.* 2009;29(1):130–136. <https://doi.org/10.1007/s10875-008-9229-9>.
17. Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 2007;44(2):131–139. <https://doi.org/10.1258/000456307780117993>.
18. Дмитриева ЮА, Захарова ИН, Радченко ЕР. Селективный дефицит иммуноглобулина А в практике педиатра. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2019;3(3):122–126. <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190633>.
Dmitrieva YuA, Zakharova IN, Radchenko ER. Selective IgA deficiency in pediatric practice. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2019;3(3):122–126. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/26586630.2019.3.190633>.
19. Prince HE, Norman GL, Binder WL. Immunoglobulin A (IgA) deficiency and alternative celiac disease-associated antibodies in sera submitted to a reference laboratory for endomysial IgA testing. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000;7(2):192–196. <https://doi.org/10.1128/CDLI.7.2.192-196.2000>.
20. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):136–160. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0>.
21. Méndez Loayza DLÁ, Arriola Spátola MA, Gonzáles de Campos AL, Montenegro Pucci C, Olano Gossweiler C. Prevalence and characteristics of selective IgA deficiency in celiac patients. *Rev Gastroenterol Peru.* 2021;41(1):11–15. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347764>.
22. Korponay-Szabó IR, Dahlbom I, Laurila K, Koskinen S, Woolley N, Partanen J et al. Elevation of IgG antibodies against tissue transglutaminase as a diagnostic tool for coeliac disease in selective IgA deficiency. *Gut.* 2003;52(11):1567–1571. <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1567>.
23. Villalta D, Alessio MG, Tampoia M, Tonutti E, Brusca I, Bagnasco M et al. Testing for IgG class antibodies in celiac disease patients with selective IgA deficiency. A comparison of the diagnostic accuracy of 9 IgG anti-tissue transglutaminase, 1 IgG anti-gliadin and 1 IgG anti-deaminated gliadin peptide antibody assays. *Clin Chim Acta.* 2007;382(1-2):95–99. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.03.028>.
24. Schwartz E, Kahlenberg F, Sack U, Richter T, Stern M, Conrad K et al. Serologic assay based on gliadin-related nonapeptides as a highly sensitive and specific diagnostic aid in celiac disease. *Clin Chem.* 2004;50(12):2370–2375. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.036111>.
25. Volta U, Villanacci V. Celiac disease: diagnostic criteria in progress. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):96–102. <https://doi.org/10.1038/cmi.2010.64>.
26. Brusca I, Carroccio A, Tonutti E, Villalta D, Tozzoli R, Barralle M et al. The old and new tests for celiac disease: which is the best test combination to diagnose celiac disease in pediatric patients? *Clin Chem Lab Med.* 2011;50(1):111–117. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.714>.
27. Gould MJ, Brill H, Marcon MA, Munn NJ, Walsh CM. In screening for celiac disease, deamidated gliadin rarely predicts disease when tissue transglutaminase is normal. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(1):20–25. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002109>.
28. Absah I, Rishi AR, Gebrail R, Snyder MR, Murray JA. Lack of Utility of Anti-tTG IgG to Diagnose Celiac Disease When Anti-tTG IgA Is Negative. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(5):726–729. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001351>.

Информация об авторах:

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; врач-педиатр, гастроэнтеролог Центра лечения целиакии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; gostuhinaa@gmail.com

Дмитриева Юлия Андреевна, 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-гастроэнтеролог, заведующая Центром лечения целиакии, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; jadmitrieva@mail.ru

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; zakharova-rampo@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasia D. Gostyukhina, Postgraduate Student of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Paediatrician, Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; gostuhinaa@gmail.com

Yulia A. Dmitrieva, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Gastroenterologist, Head of Children's center of Gastroenterology, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; jadmitrieva@mail.ru

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

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у ребенка: клинический эффект регулярного афереза липопротеинов в многопрофильном педиатрическом стационаре

И.И. Пшеничникова^{1,2,3}✉, pshenichnikovaii@rmapo.ru, И.И. Трунина^{2,4}, О.А. Окулова², Н.Д. Тележникова², Р.Ф. Тепаев², И.М. Османов^{2,4}, С.Н. Борзакова^{1,2,3}, И.Н. Захарова¹, А.А. Соколов⁵, М.В. Ежов⁵

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС) – редкое наследственное заболевание с экстремально высоким уровнем общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и ранним развитием атеросклероза сосудов. Представляем клиническое наблюдение девочки с ранним множественным ксантоматозом (дебют клинических проявлений в 1,5 года) и генетически подтвержденным вариантом в гене *LDLR* с.1729T > C (p.W577R) в гомозиготном состоянии. Диагноз установлен в возрасте 3 лет (ОХС до 25 ммоль/л; в динамике сохранялся ОХС 23,5 ммоль/л, ХС ЛНП 22,1 ммоль/л), однако целенаправленная гиполипидемическая диета не была системно организована, лекарственная терапия не проводилась, что отражало недостаточную осведомленность врачей и отсутствие маршрутизации. С 6,5 лет пациентка наблюдается в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (Центр компетенций по диагностике и лечению нарушений липидного обмена у детей и подростков); попытки подбора комбинированной гиполипидемической фармакотерапии (розувастатин, эзетимиб, эволокумаб) клинически значимого эффекта не дали. На фоне рефрактерной гиперлипидемии с 22.12.2022 г. начат регулярный терапевтический аферез (1–3 процедуры в месяц; 62 сеанса к июлю 2025 г.), обеспечивавший острое снижение ОХС и ХС ЛНП на 40–70% за процедуру. Отмечены выраженный регресс ксантоматоза, уменьшение толщины комплекса «интима – медиа» общих сонных артерий, стабилизация состояния коронарных артерий, целевые показатели артериального давления. Случай подчеркивает критическую важность ранней маршрутизации, семейного скрининга и комбинации высокоинтенсивной фармакотерапии с регулярным аферезом липопротеинов для снижения запасов холестерина в организме в условиях нарушенных механизмов его выведения, стабилизации сосудистых изменений у детей с гоСГХС.

Ключевые слова: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, LDLR p.W577R, аферез липопротеинов, ксантоматоз, дети, эволокумаб, розувастатин, эзетимиб

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Трунина ИИ, Окулова ОА, Тележникова НД, Тепаев РФ, Османов ИМ, Борзакова СН, Захарова ИН, Соколов АА, Ежов МВ. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия у ребенка: клинический эффект регулярного афереза липопротеинов в многопрофильном педиатрическом стационаре. *Медицинский совет*. 2025;19(19):145–153. <https://doi.org/10.21518/ms2025-480>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Homozygous familial hypercholesterolemia in a child: A clinical effect of regular lipoprotein apheresis in a multispecialty children's hospital

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3}✉, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, Inna I. Trunina^{2,4}, Olga A. Okulova², Natalia D. Telezhnikova², Rustem F. Tepaev², Ismail M. Osmanov^{2,4}, Svetlana N. Borzakova^{1,2,3}, Irina N. Zakharova¹, Alexey A. Sokolov⁵, Marat V. Ezhov⁵

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

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

⁵ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

Резюме

Homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH) is a rare inherited condition associated with extremely elevated levels of total cholesterol (TC) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), leading to early vascular atherosclerosis. Here we report a clinical observation of a girl with early-onset multiple xanthomatosis (the age of clinical symptom onset was 1.5 years) and a genetically confirmed homozygous variant, c.1729T>C, in the LDLR gene (p.W577R). The diagnosis was established at the age of 3 (TC up to 25 mmol/L; TC level time profile remained at 23.5 mmol/L, LDL-C 22.1 mmol/L). However, a targeted lipid-lowering diet was not arranged in a consistent manner, and the drug therapy was not conducted, which reflected physicians' poor awareness and lack of routing of patients. The patient has been followed at the Z. A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department (Competence Center for Screening and Treatment of Lipid Disorders in Children and Adolescents) since the age of 6.5 years. All attempts to choose any beneficial combination lipid-lowering pharmacotherapy (rosuvastatin, ezetimibe, evolocumab) have not yielded a clinically significant effect. Due to refractory hyperlipidemia, regular therapeutic apheresis (1–3 procedures per month; 62 sessions by July 2025) was initiated on December 22, 2022, which resulted in acute decreases in total cholesterol and LDL-cholesterol by 40–70% after each procedure. Significant regression of xanthomatosis, a decrease in the intima-media thickness of the common carotid arteries, coronary artery stabilization, and achievement of target blood pressure values were observed. This case stresses the utmost importance of early routing of patients, family screening, and combined treatment with high-intensity pharmacotherapy and regular lipoprotein apheresis to reduce cholesterol deposits on any part of the body in patients with impaired mechanisms of clearance of cholesterol and to stabilize vascular changes in children with HoFH.

Keywords: гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, LDLR p.W577R, аферез липопротеинов, ксантоматоз, дети, эво-локумаб, розувастатин, эзетимиб

For citation: Pshenichnikova II, Trunina IN, Okulova OA, Telezhnikova ND, Tepaev RF, Osmanov IM, Borzakova SN, Zakharova IN, Sokolov AA, Ezhov MV. Homozygous familial hypercholesterolemia in a child: A clinical effect of regular lipoprotein apheresis in a multispecialty children's hospital. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):145–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-480>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (гоСГХС) – редкое наследственное заболевание, приводящее к выраженному снижению/утрате рецептор-опосредованного клиренса холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и характеризующееся крайне высоким уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности в плазме с рождения (обычно ≥ 13 ммоль/л, иногда ≥ 10 ммоль/л при остаточной функции рецептора) и ранним развитием атеросклероза. Распространенность гоСГХС оценивается примерно в 1 на 250–300 тыс. новорожденных [1]. Патология проявляется уже в детском возрасте: типичны кожные и сухожильные ксантомы, ксантоматоз с первых лет жизни, липоидная дуга роговицы; у нелеченых детей к десятилетнему возрасту формируются стенозы коронарных артерий, аорты, развивается аортальный стеноз [1]. Без своевременного лечения фатальные сердечно-сосудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт) могут наступить уже в детстве¹. Описаны случаи инфаркта миокарда у детей с гоСГХС в возрасте 4–6 лет при отсутствии терапии [2], а средний возраст первого сердечно-сосудистого события у нелеченых пациентов составляет ~12 лет со смертью в среднем к 18 годам [3]. Таким образом, гоСГХС относится к наиболее злокачественным формам дислипидемии, требующим максимально ранней диагностики и вмешательства.

Основная причина семейной гиперхолестеринемии – патологические варианты в генах, кодирующих рецептор липопротеинов низкой плотности, ЛНП-рецептор (ген *LDLR*), реже в генах *APOB*, *PCSK9*, которые вовлечены в связывание ХС ЛНП рецептором и его рециркуляцию [4]. ГоСГХС возникает при наличии двух патогенных генетических вариантов и квалифицируется как биаллельная гиперхолестеринемия с неполным доминированием: моногенная (оба варианта в одном гене: гомозигота/компаунд-гетерозигота) либо дигенная (по одному варианту в двух разных генах) и обычно наследуется по кодоминантному механизму. Установлено более 1 200 патогенных вариантов *LDLR*, приводящих к дефектам захвата ХС ЛНП печенью [5]. Различают шесть функциональных классов патогенных вариантов гена *LDLR*, соответствующих этапам пути рецептора: I – отсутствие синтеза; II – дефект созревания/транспорта из эндоплазматического ретикула в аппарат Гольджи; III – нарушение связывания частиц липопротеинов низкой плотности; IV – дефект клатрин-опосредованной интернализации; V – нарушение эндосомального отделения частиц липопротеинов низкой плотности и рециркуляции рецептора, VI – дефект таргетинга к базолатеральной мембране в поляризованных клетках [6]. Тяжесть фенотипа частично определяется типом варианта гена *LDLR*. Отнесение к «нулевым» или «дефектным» зависит от остаточной активности рецептора по функциональным тестам (связывание ХС ЛНП, интернализация, рециркуляция) в культуре фибробластов/моделях экспрессии: «нулевые» $\leq 2\%$ от нормы (обычно нонсенс-, фреймшифт-

¹ German C. Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Diagnosis and Emerging Therapies. Available at: https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2022/02/18/18/04/Homozygous-Familial-Hypercholesterolemia?utm_source.

канонические сплайсинг-варианты и крупные делеции), «дефектные» > 2–25% (чаще миссенс-варианты); при «нулевых» ответ на стандартную терапию минимален, показана ранняя интенсивная комбинированная гиполипидемическая терапия [7]. В приведенном случае у пациентки генетически подтвержден вариант в гене *LDLR* с.1729T > C (p.Trp577Arg) в гомозиготном состоянии, приводящий к дефекту домена EGF-подобных повторов ЛНП-рецептора. Данный вариант относится к тяжелым: он относительно часто встречается в отдельных популяциях (до ~20% случаев СГХС в Турции) и приводит к отсутствию зрелого ЛНП-рецептора на поверхности клетки вследствие дефекта созревания/трафика; по данным функциональных тестов, остаточная активность рецептора < 2%, что соответствует фенотипу «рецептор-нулевой» (R0) [8, 9]. Клинически названный вариант проявился у ребенка множественным ксантоматозом с возраста 1,5 лет и чрезвычайно высокими липидными показателями (общий холестерин до 25–28 ммоль/л, ХС ЛНП > 20 ммоль/л). Настоящая работа представляет клинический случай гоСГХС у девочки 10 лет и обсуждает его в контексте известных данных литературы с акцентом на особенности проявлений заболевания в детском возрасте, значение генетического дефекта *LDLR*, современные подходы к терапии и прогноз, а также соответствие тактики лечения актуальным международным и отечественным рекомендациям.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка 10 лет, с ранним дебютом заболевания в виде ксантом кожи, которые появились в возрасте 1,5 лет на разгибательных поверхностях крупных суставов с формированием множественного ксантоматоза в динамике (локтевые, лучезапястные, коленные и голеностопные суставы, боковые поверхности туловища, ягодичная область). В возрасте 3 лет жизни установлен генетический диагноз гомозиготной семейной гиперхолестеринемии: выявлен патогенный вариант в гене *LDLR* с.1729T > C (p.W577R) в гомозиготном состоянии на фоне экстремальной гиперхолестеринемии (ОХС до 25 ммоль/л). К возрасту 4 лет сохранялись экстремально высокие показатели ОХС (23,5 ммоль/л) и ХС ЛНП (22,1 ммоль/л), снижено содержание ХС ЛВП (0,9 ммоль/л), резко повышен коэффициент атерогенности 25,2.

Несмотря на наличие генетически подтвержденного диагноза и очевидно высокий сердечно-сосудистый риск, в последующие годы системная гиполипидемическая диета не была организована и контролируема, фармакотерапия не проводилась. Данная задержка в начале лечения была обусловлена недостаточной осведомленностью врачей о тяжести гоСГХС и отсутствием своевременной маршрутизации к профильному специалисту.

Семейный анамнез: родители пациентки – двоюродные родственники, оба страдают гиперхолестеринемией. Сибс (мальчик 8 лет) имеет гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию в сочетании с ранее стабильной артериальной гипертензией, ожирением и метаболически ассоциированным стеатогепатозом.

В возрасте 6,5 лет (сентябрь 2022 г.) пациентка была направлена к детскому кардиологу-липидологу. При

осмотре – выраженный ксантоматоз: множественные сухожильные ксантомы (ахилловы сухожилия, сухожилия разгибателей кистей), туберозные ксантомы на локтях и коленях, плоские (планарные) ксантомы в зонах трения, ксантелазмы верхних век; отмечалась липоидная дуга роговицы (рис. 1). В биохимическом анализе крови выраженность дислипидемии достигала максимума (ОХС 28,74 ммоль/л, ХС ЛНП 19,66 ммоль/л). После детального разъяснения родителям сути заболевания, рисков и целей терапии рекомендована гиполипидемическая диета и инициировано лечение аторвастатином 20 мг/сут; на его фоне получено минимальное снижение показателей липидного обмена (ОХС 22,77 ммоль/л, ХС ЛНП 20,52 ммоль/л). В ноябре 2022 г. проведена эскалация до высокоинтенсивной схемы: розувастатин 20→40 мг/сут в комбинации с эзетимибом 10 мг/сут; на этой терапии 16.11.2022 г. показатели составили ОХС 20,19 ммоль/л, ХС ЛНП 18,13 ммоль/л. Для усиления лечения 18.11.2022 г. и 02.12.2022 г. выполнены инъекции эволокумаба 420 мг; клинически значимого снижения липидов не получено, что ожидаемо при тяжелом дефекте рецептора ЛНП. Учитывая рефрактерность гиперлипидемии и крайне высокий сосудистый риск, 22.12.2022 г. начат терапевтический аферез в варианте каскадной плазмофильтрации.

Аферез липопротеинов выполнялся через два периферических венозных катетера (18–20 G, вены предплечья) на аппарате для непрерывного центрифужного плазмафереза (единственный тип аппаратов для плазмафереза, позволяющий проводить большеобъемные процедуры на периферических сосудах при скоростях перфузии крови менее 50 мл/мин) с использованием фракционаторов плазмы с размером пор 30 нм с регулярными порами. Кровоток поддерживался на уровне 35–45 мл/мин с коррекцией по переносимости. Стабилизация крови осуществлялась цитратосодержащим раствором (ACD-A) в соотношении «кровь: ACD-A» 12–15:1; с профилактической инфузией кальция (глюконат/хлорид) для предупреждения цитрат-индуцированной гипокальциемии. Обработывался 1,0–1,3 объема циркулирующей плазмы (PV); расчет PV выполняли по формуле $PV \approx 0,065 \times \text{масса тела (кг)} \times (1 - Hct)$, что для ребенка данного возраста соответствует ориентировочно 1,2–1,5 л плазмы за сеанс. Длительность процедуры 110–140 мин; объем экстракорпорального контура минимизировался с учетом массы тела. Замещения удаляемой плазмы не требовалось (возврат собственной плазмы после селективного удаления липопротеинов). Гемодинамика в ходе сеансов оставалась стабильной; клинически значимых нежелательных явлений (симптомная гипокальциемия, гипотензия, кровоточивость) не зарегистрировано.

Уже первая процедура сопровождалась острым снижением ОХС на 64% и ХС ЛНП на 57% относительно предсеансовых значений (исходно ОХС 21,77 ммоль/л, ХС ЛНП 19,71 ммоль/л). Далее аферез выполнялся регулярно с интервалом между процедурами 7–14 дней в сочетании с поддерживающей фармакотерапией (розувастатин 40 мг/сут, эзетимиб 10 мг/сут, холекальциферол 2000 МЕ/сут); переносимость была удовлетворительной. На фоне афереза стабильно фиксировались выраженные острые эффекты: 11.07.2024 г. ОХС снизился с 17,3 до 4,7 ммоль/л (73%),

● **Рисунок 1.** Генерализованный ксантоматоз: множественные туберозные, бляшечные и сухожильные ксантомы в типичных зонах давления и по ходу сухожилий до лечения (октябрь 2022 г.)

● **Figure 1.** Generalized xanthomatosis: multiple tuberous, plaque, and tendinous xanthomas typically seen over pressure areas and along the tendons before treatment initiation (October 2022)



А – локти: симметричные туберозные ксантомы в проекции олекранона; В – лучезапястная область (ладонная): множественные туберозные ксантомы вдоль сухожилий; С – кисть, тыл (1): туберозные ксантомы над межфаланговыми суставами и по ходу сухожилий; D – кисть, тыл (2): аналогичные элементы; Е – тыльная поверхность стоп/лодыжки: одиночные туберозные ксантомы; F – подмышечная область (левая): бляшечные ксантомы в кожной складке; G – подмышечная область (правая): бляшечные ксантомы; H – ягодицы и задняя поверхность бедер: множественные сливные туберозные и бляшечные ксантомы; I – ахилловы области/пятки: массивные сухожильные ксантомы ахилловых сухожилий.

ХС ЛНП – с 16,1 до 3,7 ммоль/л (77%) за одну процедуру; 08.07.2025 г. ОХС снизился с 15,4 до 5,1 ммоль/л (67%). К июлю 2025 г. суммарно проведено 62 сеанса. Динамика поражения органов-мишеней отражает выраженную клиническую эффективность проводимой терапии. Ксантоматоз кожи на фоне лечения в области коленей – полная регрессия туберозных ксантом, сохраняются единичные участки гиперпигментации и тонкие кожные складки; в области ягодиц и задней поверхности бедер – выраженная регрессия множественных туберозных и бляшечных ксантом, остались пятнистые очаги гиперпигментации без пальпируемых узлов; на локтевой области слева значительное уменьшение

объема ксантомы с формированием плоского, сморщенного фиброзно-рубцового участка; справа – уплощение остаточного узла, кожа со складчатым рисунком, на дополнительной проекции – плоская туберозная ксантома с радиальными кожными складками. В ахилловой области (пятки) почти полная регрессия сухожильных ксантом, сохранены сглаженные остаточные валики (рис. 2).

По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий, исходно визуализировались признаки начального атерогенеза (0–1 стадия) с локальным утолщением комплекса «интима – медиа» (КИМ) до 1 мм с обеих сторон; далее зарегистрирована положительная динамика

● **Рисунок 2.** Ксантоматоз кожи на фоне лечения (после 62 процедур)
 ● **Figure 2.** Skin xanthomatosis during treatment (after 62 procedures)



A – коленные области (передняя поверхность); В – ягодицы и задняя поверхность бедер; С – локтевая область слева; D – локтевая область справа; F – ахилловы области/пятки; G – локтевая область справа (дополнительная проекция).

с уменьшением КИМ с 1,0 до 0,5 мм справа и 0,4 мм слева при сохранении очага утолщения до 0,68 мм перед бифуркацией правой общей сонной артерии. По данным эхокардиографии отмечается положительная динамика в виде отсутствия изменений структуры коронарных артерий (исходно, до терапии зарегистрирована дилатация правой коронарной артерии до 3,6 мм; Z-score 2,75 Dallaire and Dahdah).

Таким образом, представленный клинический портрет отражает тяжелейший фенотип гомозиготной семейной гиперхолестеринемии с ранним ксантоматозом и экстремально высоким ХС ЛНП. Ключевым неблагоприятным фактором явилась многолетняя задержка начала старта специализированной терапии после постановки генетического диагноза, обусловленная недостаточной осведомленностью врачей о заболевании, отсутствием маршрутизации к липидологу, а также – на тот момент – отсутствием технической

возможности проведения афереза липопротеинов у детей. Направление ребенка в специализированный липидный центр, просветительская работа с семьей и назначение высокоинтенсивной комбинированной фармакотерапии в сочетании с регулярным аферезом липопротеинов обеспечили воспроизводимые острые снижения ОХС и ХС ЛНП (обычно на 40–70 % за процедуру), клиническую регрессию ксантоматоза и благоприятную динамику сосудистых маркеров при хорошей переносимости лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное наблюдение демонстрирует один из наиболее тяжелых фенотипов гоСГХС: экстремально высокий ХС ЛНП (~20 ммоль/л) и диффузный сухожильный ксантоматоз с раннего возраста – классические признаки

гоСГХС [10, 11]. Близкородственный брак родителей (двоюродные родственники) объясняет истинную гомозиготность по мутации *LDLR*, что типично для тяжелых детских наблюдений [11]. Аналогичные педиатрические случаи описывают уровни ХС ЛНП 15–20 ммоль/л с туберозными и сухожильными ксантомами уже в раннем детстве [10, 11], а данные международных регистров подтверждают, что у нелеченных больных ХС ЛНП обычно варьирует в пределах ~11–28 ммоль/л [12].

Несмотря на раннюю генетическую верификацию, лечение у нашей больной было отсрочено на несколько лет из-за недостаточной осведомленности врачей и отсутствия маршрутизации. Между тем руководства подчеркивают: вести таких пациентов необходимо немедленно, начиная диету и высокоинтенсивную статинотерапию как можно раньше (в идеале – в первый год жизни после установления диагноза) [7]; консенсус Европейского общества атеросклероза рекомендует направлять больных в специализированные липидные центры и начинать аферез липопротеинов в возрасте 5–8 лет [7]. На практике же ксантомы нередко остаются нераспознанными, а ограниченная информированность приводит к диагностическим и терапевтическим задержкам: описаны случаи, когда кожные ксантомы расценивались как доброкачественные новообразования и диагноз гоСГХС устанавливался лишь на этапе подготовки к хирургическому удалению; подобные наблюдения подчеркивают необходимость просвещения врачей первичного звена и дерматологов [12].

После направления к детскому липидологу в 7 лет пациентке была назначена максимальная статинотерапия в сочетании с эзетимибом – стандарт фармакологического ведения гоСГХС [7]. Однако при генетических вариантах с практически отсутствующей активностью ЛНП-рецептора, когда полностью нарушены механизмы выведения холестерина из организма, ответ на рецептор-зависимые вмешательства (статины, ингибиторы PCSK9) закономерно минимален [13]. Соответственно, добавление эволокумаба обеспечило < 10% снижения ХС ЛНП, что соответствует данным по рецептор-негативным больным [10]. Это и стало основанием для перехода к рецептор-независимому методу.

Регулярный аферез липопротеинов – признанный стандарт лечения при недостаточности медикаментозной терапии у детей и взрослых с гоСГХС [4]. Каждая процедура механически удаляет ХС ЛНП и обеспечивает немедленное снижение ОХС и ХС ЛНП. Происходит регулярно повторяющееся, искусственное удаление холестерина из организма при полностью нарушенных естественных механизмах его удаления (аналогично удалению мочевины при гемодиализе у пациентов с почечной недостаточностью). Таким образом, поддерживается отрицательный баланс холестерина в организме.

В педиатрических когортных исследованиях типичное острое снижение составляет 50–70% за сеанс [14], что полностью согласуется с наблюдаемыми у нашей пациентки 40–70%-ными редукциями. На протяжении 62 процедур ХС ЛНП многократно снижался с ~16–19 до ~3–5 ммоль/л, что сопровождалось клинически значимой

регрессией ксантоматоза – эффект, неоднократно описанный и в других детских наблюдениях.

Так, у 10-летнего мальчика с гоСГХС на фоне еженедельного афереза и приема статинов массивные ксантомы быстро уменьшались и практически исчезали за несколько месяцев [10]; в другом случае у 7-летнего пациента высокие дозы статинов с эзетимибом приводили к регрессии атероматозных изменений дуги аорты по данным визуализации [11].

В нашем наблюдении отмечены уменьшение утолщения комплекса «интима – медиа» и нормализация ранее расширенной коронарной артерии, что согласуется с данными о возможности стабилизации/частичной регрессии сосудистых изменений при существенном снижении ХС ЛНП и улучшении выживаемости даже при неполном достижении целевых уровней [13].

Вместе с тем метод имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при долгосрочном ведении ребенка. Аферез липопротеинов необходимо проводить пожизненно, регулярно, длительно (как правило, еженедельно либо один раз в две недели) в связи с выраженным рикошетом липидов в межпроцедурный период [15]. Методика предъявляет высокие требования к сосудистому доступу: в педиатрии применяются периферические вены, артериовенозная фистула или туннелируемые центральные катетеры/порты; выбранный доступ во многом определяет частоту технических осложнений и длительность сеансов. Нежелательные явления обычно носят легкий характер (гипотония, тошнота, трудности с пунктированием), однако при длительной терапии возможен дефицит железа [4]. При использовании отрицательно заряженных сорбентов противопоказаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента из-за риска брадикининовых реакций; предпочтение следует отдавать блокаторам рецепторов ангиотензина. Существенны также организационное бремя для семьи, пропуски школьных занятий и неодинаковая доступность метода в разных регионах (отсутствие тарифов, специалистов, оборудования и т. д.). Представленный случай в настоящее время, на конец 2025 г., является единственным случаем лечения ребенка с использованием афереза липопротеинов в Российской Федерации. Лечение осуществляется за счет благотворительных средств.

В современных клинических рекомендациях аферез липопротеинов рассматривается как составная часть пошагового лечения гоСГХС у детей: регулярные процедуры целесообразно сочетать с максимально интенсивной фармакотерапией, добиваясь снижения межпроцедурного среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до целевых значений (с более строгими целями при наличии сердечно-сосудистого поражения) [4]. По мере появления и внедрения эффективных рецептор-независимых средств допускается поэтапное снижение частоты процедур при устойчивом достижении целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности [3].

К числу высокотехнологичных альтернатив и компонентов комбинированной терапии у детей с гоСГХС относятся рецептор-независимые и рецептор-зависимые препараты с доказанной способностью дополнительно

снижать холестерин липопротеинов низкой плотности. Эвинакумаб (моноклональное антитело к ANGPTL3, внутривенно) уменьшает ХС ЛНП независимо от функции рецептора ЛНП, эффективен при рецептор-негативных генотипах и может применяться как дополнение к аферезу с перспективой поэтапной деэскалации частоты процедур при достижении целевых межпроцедурных уровней; переносимость у детей, как правило, благоприятная [16]. Ломитапид (ингибитор микросомального белка-переносчика триглицеридов, перорально) также обеспечивает рецептор-независимое снижение ХС ЛНП у пациентов с недостаточным ответом на стандартные схемы по данным клинических исследований 3-й фазы у взрослых и детей [17, 18], которые были подтверждены исследованиями реальной клинической практики с периодом наблюдения 10 лет [19, 20]. При этом его использование требует строгого мониторинга функции печени [18].

К рецептор-зависимым подходам относятся ингибиторы PCSK9 и инклисиран (подкожно), которые целесообразны при сохраненной остаточной активности рецептора ЛНП и действуют как усилители базовой терапии; выраженность эффекта варьирует и зависит от генотипа [21].

На этапе клинической разработки находятся малые интерференционные РНК, нацеленные на ANGPTL3 (например, зодасиран), потенциально способные частично заместить аферез в индивидуализированных схемах после получения результатов исследований и регуляторных решений².

В клинической практике указанные средства используются с учетом генотипа и остаточной функции рецептора ЛНП, приоритетом остается контроль межпроцедурного среднего ХС ЛНП (строже при признаках

атеросклеротического поражения), а также оценка Лп(а) и аполипопротеина В; безопасность мониторируется с фокусом на печеночные ферменты и стеатоз (ломитапид), инфузионные реакции (эвинакумаб) и местные/системные реакции на инъекции (ингибиторы PCSK9, инклисиран). В совокупности эти препараты расширяют терапевтические возможности, позволяют персонализировать стратегию, уменьшать потребность в аферезе и достигать более строгих целевых уровней ХС ЛНП при междисциплинарном ведении и регулярном лабораторно-инструментальном контроле [18, 21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный случай демонстрирует крайний спектр тяжести гоСГХС и ключевое значение своевременного вмешательства. Годы терапевтической инерции позволили сохраняться экстремально высоким уровням ХС ЛНП, вероятно способствуя ранним сосудистым изменениям. После маршрутизации в специализированный центр и перехода к мультидисциплинарному ведению комбинация высокоинтенсивной фармакотерапии и регулярного афереза липопротеинов обеспечила выраженное снижение ХС ЛНП и клиническое улучшение, что согласуется с данными регистров и клинических наблюдений о пользе активной лечебной тактики с эскалацией терапии. Случай подтверждает действующие рекомендации: необходимы ранняя диагностика, каскадный семейный скрининг и своевременное направление ребенка к специалисту для старта максимально интенсивного лечения, включая аферез липопротеинов, уже в детском возрасте.



Поступила / Received 26.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 15.09.2025

Принята в печать / Accepted 24.10.2025

² A Phase 3 Study of Zodasiran in Adolescent and Adult Subjects With Homozygous Familial Hypercholesterolemia (YOSEMITE). Available at: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07037771?utm_source.

Список литературы / References

- Schaefer JR, Kurt B, Sattler A, Klaus G, Soufi M. Pharmacogenetic aspects in familial hypercholesterolemia with the special focus on FHMarburg (FH p.W556R). *Clin Res Cardiol Suppl*. 2012;7(Suppl. 1):2–6. <https://doi.org/10.1007/s11789-012-0041-y>.
- Widhalm K, Binder CB, Kreissl A, Aldover-Macasaet E, Fritsch M, Kroisboeck S, Geiger H. Sudden death in a 4-year-old boy: a near-complete occlusion of the coronary artery caused by an aggressive low-density lipoprotein receptor mutation (W556R) in homozygous familial hypercholesterolemia. *J Pediatr*. 2011;158(1):167. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.06.027>.
- Gianos E, Duell PB, Toth PP, Moriarty PM, Thompson GR, Brinton EA et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; and Council on Peripheral Vascular Disease. Lipoprotein Apheresis: Utility, Outcomes, and Implementation in Clinical Practice: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(12):e304–e321. <https://doi.org/10.1161/ATV.000000000000177>.
- Reijman MD, Kusters DM, Grothoff JW, Arbeiter K, Dann EJ, de Boer LM et al. Clinical practice recommendations on lipoprotein apheresis for children with homozygous familial hypercholesterolemia: An expert consensus statement from ERKNet and ESPN. *Atherosclerosis*. 2024;392:117525. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117525>.
- Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(12):845–869. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>.
- Warden BA, Fazio S, Shapiro MD. Familial Hypercholesterolemia: Genes and Beyond. [Updated 2024 Sep 23]. In: Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B (eds). *Endotext [Internet]*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277–2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.
- Sözen MM, Whittall R, Oner C, Tokatli A, Kalkanoglu HS, Dursun A et al. The molecular basis of familial hypercholesterolaemia in Turkish patients. *Atherosclerosis*. 2005;180(1):63–71. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2004.12.042>.
- Schmidt HH, Tietge UJ, Barg-Hock H, Offner G, Schweitzer S et al. Liver transplantation in a subject with familial hypercholesterolemia carrying the homozygous p.W577R LDL-receptor gene mutation. *Clin Transplant*. 2008;22(2):180–184. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00764.x>.
- Katzmann J, Schürfeld C, März W, Laufs U. Case report-Rapid regression of xanthomas under lipoprotein apheresis in a boy with homozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(4):868–871. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.001>.
- Bensabbahia D, El Achiwi M, Atrassi M, Abkari A, Widad G. Homozygous Familial Hypercholesterolemia in a Seven-Year-Old: A Case Study Highlighting the Importance of Early Diagnosis. *Cureus*. 2025;17(6):e86219. <https://doi.org/10.7759/cureus.86219>.
- Alnouri F, Al-Allaf FA, Athar M, Abduljaleel Z, Alabdullah M, Alammari D et al. Xanthomas Can Be Misdiagnosed and Mistreated in Homozygous Familial Hypercholesterolemia Patients: A Call for Increased Awareness Among Dermatologists and Health Care Practitioners. *Glob Heart*. 2020;15(1):19. <https://doi.org/10.5334/gh.759>.
- Raal FJ, Pilcher GJ, Panz VR, van Deventer HE, Brice BC, Blom DJ, Marais AD. Reduction in mortality in subjects with homozygous familial hypercholesterolemia associated with advances in lipid-lowering therapy. *Circulation*. 2011;124(20):2202–2207. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.042523>.
- Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, Grothoff JW. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. *J Clin Lipidol*. 2019;13(1):31–39. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.011>.

15. Feingold KR, Grunfeld C. Lipoprotein Apheresis. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K et al. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2023.
16. Wiegman A, Greber-Platzner S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charng MJ et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024;149(5):343–353. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>.
17. Cuchel M, Meagher EA, du Toit Theron H, Blom DJ, Marais AD, Hegele RA et al.; Phase 3 HoFH Lomitapide Study investigators. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2013;381(9860):40–46. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61731-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61731-0).
18. Masana L, Zambon A, Schmitt CP, Taylan C, Driemeyer J, Cohen H et al. Lomitapide for the treatment of paediatric patients with homozygous familial hypercholesterolemia (APH-19): results from the efficacy phase of an open-label, multicentre, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(12):880–889. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00233-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00233-X).
19. Ben-Omran T, Masana L, Kolovou G, Ariceta G, Nvoa FJ, Lund AM et al. Real-World Outcomes with Lomitapide Use in Paediatric Patients with Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Adv Ther*. 2019;36(7):1786–1811. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00985-8>.
20. Arca M, D'Erasmus L, Cuchel M, J Blom D, Cegla J, Duell PB et al. Long-term experience with lomitapide treatment in patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Over 10 years of efficacy and safety data. *J Clin Lipidol*. 2025;19(4):775–789. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2025.03.015>.
21. Wiegman A, Peterson AL, Hegele RA, Bruckert E, Schweizer A, Lesogor A et al. Efficacy and Safety of Inclisiran in Adolescents With Genetically Confirmed Homozygous Familial Hypercholesterolemia: Results From the Double-Blind, Placebo-Controlled Part of the ORION-13 Randomized Trial. *Circulation*. 2025;151(25):1758–1766. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.073233>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.И. Трунина, И.Н. Захарова, А.А. Соколов, М.В. Ежов

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.И. Трунина, Р.Ф. Тепаев, И.М. Османов, А.А. Соколов

Написание текста – И.И. Пшеничникова, Н.Д. Тележникова, А.А. Соколов

Сбор и обработка материала – О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова, Р.Ф. Тепаев, И.М. Османов, С.Н. Борзакова

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, А.А. Соколов, М.В. Ежов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, И.И. Трунина, О.А. Окулова, Н.Д. Тележникова, Р.Ф. Тепаев, И.М. Османов, С.Н. Борзакова, И.Н. Захарова, А.А. Соколов, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Inna I. Trunina, Irina N. Zakharova, Alexey A. Sokolov, Marat V. Ezhov

Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Inna I. Trunina, Rustem F. Tepaev, Ismail M. Osmanov, Alexey A. Sokolov

Text development – Irina I. Pshenichnikova, Natalia D. Telezhnikova, Alexey A. Sokolov

Collection and processing of material – Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova, Rustem F. Tepaev, Ismail M. Osmanov, Svetlana N. Borzakova

Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Alexey A. Sokolov, Marat V. Ezhov

Approval of the final version of the article – Irina I. Pshenichnikova, Inna I. Trunina, Olga A. Okulova, Natalia D. Telezhnikova, Rustem F. Tepaev, Ismail M. Osmanov, Svetlana N. Borzakova, Irina N. Zakharova, Alexey A. Sokolov, 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; 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; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; PshenichnikovaII@rmapo.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. Тадомская, д. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9627-2833>; itrunina@mail.ru

Окулова Ольга Анатольевна, врач – детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; olga_okulova@bk.ru

Тележникова Наталья Дмитриевна, врач – детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Тепаев Рустэм Фаридович, д.м.н., анестезиолог, реаниматолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

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>

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; врач-гастроэнтеролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 2; заведующая организационно-методическим отделом по педиатрии, Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9; <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

Соколов Алексей Альбертович, д.м.н., профессор, врач-трансфузиолог, руководитель отделения экстракорпоральной гемокоррекции и фототерапии, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а; <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

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

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; Pediatrician, 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>; Pshenichnikovall@rmapo.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

Olga A. Okulova, Pediatric Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; olga_okulova@bk.ru

Natalia D. Telezhnikova, Head of the Department of Cardiology, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Rustem F. Tepaev, Dr. Sci. (Med.), Anesthesiologist, Resuscitator, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6667-9472>

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>

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; Pediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Head, 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/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

Alexey A. Sokolov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Transfusiologist, Head of Department of Extracorporeal Haemocorrection and Photochemotherapy, National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7004-0903>

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

Особенности факторов патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, участвующих в развитии некротизирующего энтероколита

Д.А. Кокорев^{1✉}, d.a.kokorev@samsmu.ru, Е.А. Стражина¹, Н.П. Кабанова^{1,2}, З.А. Янковая¹, Д.Ю. Константинов¹, А.В. Лямин¹

¹ Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

² Самарская областная детская инфекционная больница; 443029, Россия, Самара, ул. Шверника, д. 1

Резюме

Некротизирующий энтероколит – это полиэтиологическое тяжелое заболевание, характеризующееся возникновением трансмурального некроза стенки кишечника. Современные исследования предлагают новые концепции этиологии и патогенеза некротизирующего энтероколита. Существует множество факторов риска развития данной патологии: незрелость иммунной системы недоношенного новорожденного, нарушение адекватной колонизации микробиотой желудочно-кишечного тракта, несостоятельность барьерных функций кишечника, снижение толерантности к энтеральному питанию. В развитии данного заболевания равнозначную роль играют факторы риска и этиологический микробный агент. В качестве микроорганизмов, повреждающих кишечную стенку, наиболее часто у детей выселяют бактерии: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cronobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. У детей с иммунодефицитами различной этиологии в возрасте до 1 мес., получающих антибактериальную терапию, в качестве возбудителя обнаруживают грибы рода *Candida*. Развитию некротизирующего энтероколита способствуют вирусные агенты: коронавирусы, ротавирусы и вирусы Коксаки. Однако наиболее часто заболевание развивается в результате повреждающего действия бактериального агента. Каждый бактериальный штамм имеет свои генетические детерминанты, которые оказывают влияние на степень патогенности возбудителя, а также на тяжесть и длительность течения заболевания. В литературном обзоре обобщены данные отечественных и зарубежных публикаций, посвященных факторам патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, таких как *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp., как основных возбудителей некротизирующего энтероколита. Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обладают множеством факторов патогенности, среди которых ведущую роль играют адгезивная активность, способность к инвазии, выживаемость внутри макрофагов, продукция экзотоксинов, биопленкообразование.

Ключевые слова: некротизирующий энтероколит, факторы вирулентности, факторы патогенности, *Enterobacteriaceae*, *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.

Для цитирования: Кокорев ДА, Стражина ЕА, Кабанова НП, Янковая ЗА, Константинов ДЮ, Лямин АВ. Особенности факторов патогенности представителей семейства *Enterobacteriaceae*, участвующих в развитии некротизирующего энтероколита. *Медицинский совет*. 2025;19(19):154–165. <https://doi.org/10.21518/ms2025-348>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of virulence factors of the *Enterobacteriaceae* involved in the necrotizing enterocolitis development

Daniil A. Kokorev^{1✉}, d.a.kokorev@samsmu.ru, Ekaterina A. Strazhina¹, Natalya P. Kabanova^{1,2}, Zoya A. Yankovaya¹, Dmitrii Yu. Konstantinov¹, Artem V. Lyamin¹

¹ Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

² Samara Regional Children's Infectious Hospital; 1, Shvernik St., Samara, 443029, Russia

Abstract

Necrotizing enterocolitis is a severe, multifactorial disease manifests by transmural necrosis of the intestinal wall. Recent studies propose new concepts regarding the etiology and pathogenesis of necrotizing enterocolitis. There are numerous risk factors for the development of this condition, including the immaturity of the immune system in premature neonates, impaired colonization of the gut microbiota, underdeveloped intestinal barrier functions, and reduced tolerance to enteral nutrition. Both risk factors and the etiological microbial agent plays an equally important role in the development of this disease. The most commonly isolated bacteria that damage the intestinal wall in children include *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Cronobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Proteus mirabilis*. In infants under one month of age with immunodeficiency of various etiologies who are receiving antimicrobial therapy, *Candida* species are identified as causative agents. Viral agents, such as Coronaviruses, Rotaviruses, and Coxsackieviruses, also play a role in the development of necrotizing enterocolitis. However, the disease most commonly results from the damaging action of bacterial agents. Each bacterial strain has its own genetic determinants, which influence the pathogenicity of the agent and the severity and duration of the disease. This review summarizes data from both domestic and international publications on the virulence

factors of the *Enterobacteriaceae*, such as *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp., which are primary causative agents of necrotizing enterocolitis. *Enterobacteriaceae* bacteria possess a variety of virulence factors, including adhesive activity, invasiveness, survival within macrophages, exotoxin production, and biofilm formation.

Keywords: necrotizing enterocolitis, virulence factors, pathogenicity factors, *Enterobacteriaceae*, *Cronobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp.

For citation: Kokorev DA, Strazhina EA, Kabanova NP, Yankovaya ZA, Konstantinov DYU, Lyamin AV. Features of virulence factors of the *Enterobacteriaceae* involved in the necrotizing enterocolitis development. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):154–165. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-348>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Некротизирующий энтероколит (НЭК) – это полиэтиологическое тяжелое заболевание, характеризующееся возникновением трансмурального некроза стенки кишечника. НЭК является серьезной медико-социальной проблемой, поскольку поражает от 6 до 12% детей с низкой и очень низкой массой тела при рождении, при этом показатели массы тела новорожденного и заболеваемости находятся в обратно пропорциональной зависимости друг от друга [1, 2]. Заболеваемость НЭК у новорожденных составляет от 0,3 до 3 случаев на 1 000 детей. Показатель смертности выше в группе недоношенных новорожденных, а среди детей с синдромом задержки внутриутробного развития колеблется от 28 до 54% [3]. В таких странах, как Япония и Швейцария, где уровень показателя рождаемости недоношенных детей низкий, НЭК диагностируется у 2,1% детей, поступающих в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных [3]. В Российской Федерации частота встречаемости НЭК составляет от 2 до 10 случаев на 1 000 недоношенных новорожденных [4]. Чем меньше масса тела и гестационный возраст, тем выше риск неблагоприятного исхода НЭК [2]. Уровень смертности достигает 30% и увеличивается с уменьшением срока беременности [5]. Актуальность данного заболевания связана с его быстрым развитием, сложностью диагностики и отсутствием патогномичных симптомов, в связи с чем остро стоит вопрос о необходимости поиска ранних биомаркеров НЭК для своевременного и правильного выбора тактики лечения. Отмечается, что НЭК является фактором риска задержки развития нервной системы и нейрокогнитивного дефицита у недоношенных детей [6, 7]. Важной для профилактики НЭК является стратегия, направленная на устранение модифицируемых факторов риска [8]. Для снижения риска развития НЭК рекомендуется использовать грудное вскармливание, проводить профилактику и своевременную коррекцию анемии, создавать макро- и микробарьеры для предотвращения колонизации кожи и слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта патогенными микроорганизмами [9].

НЭК наиболее часто развивается у недоношенных в связи со следующими особенностями. Во-первых, у недоношенных детей чаще наблюдается внутриутробная гипоксия и асфиксия в родах, что может ухудшать кровоснабжение желудочно-кишечного тракта [10]. Во-вторых, в условиях проведения интенсивной

терапии происходит формирование кишечной микробиоты, отличной от нормальной. При сравнении микробиоты кишечника недоношенных детей с микробиотой доношенных детей было обнаружено более высокое содержание факультативных анаэробов и более низкое содержание анаэробов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. [11]. В связи с отсутствием раннего естественного вскармливания происходит нарушение механизмов адаптации к энтеральному питанию, а незрелость нервной системы кишечника приводит к срыву механизмов регуляции моторики кишечника [12]. Для исследования кишечной микробиоты пациентов с НЭК используется секвенирование ампликонов V3-V4 переменных участков гена 16S бактериальной рибосомальной РНК (рРНК), которое дает общее представление о присутствующих бактериях, но не раскрывает метаболические особенности, которые могут способствовать развитию НЭК [13–16]. В табл. 1 представлены факторы риска развития НЭК и их связь с основными звеньями патогенеза.

● **Таблица 1.** Факторы риска развития некротизирующего энтероколита

● **Table 1.** Risk factors for necrotizing enterocolitis development

Фактор риска	Звенья патогенеза
Недоношенность	Морфофункциональная незрелость пищеварительных процессов, дефицит секреторного IgA, снижение местного иммунитета, некоординированная перистальтика, неконтролируемый рост условно-патогенной микробиоты [9, 17, 18]
Гипоксия, асфиксия, врожденные пороки сердечно-сосудистой системы, замедленная трансфузия крови через пупочную вену, ошибочное введение катетера в пупочную артерию	Редукция брыжеечного кровообращения с ишемией кишечника из-за снижения сердечного выброса [9, 17]
Применение гиперосмолярных молочных смесей и быстрое увеличение объема энтерального питания	Изменение проницаемости слизистой оболочки кишечника, микротравма слизистой оболочки кишечника [19]
Тяжелые инфекции матери, наличие внутриутробной инфекции, хориоамнионит	Контаминация кишечника патогенной и условно-патогенной микробиотой [17, 18, 20]
Искусственное вскармливание	Энтеральное питание обеспечивает необходимый субстрат для пролиферации кишечных патогенов, отсутствие иммунопротективных факторов [19]

ПАТОГЕНЕЗ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Точный патогенез НЭК до конца не изучен. Многие авторы считают, что клинические и патоморфологические изменения при НЭК являются следствием одновременного существования ишемии и бактериальных факторов агрессии. В литературе активно обсуждаются аспекты данного заболевания, в том числе роль микробиоты кишечника в развитии НЭК [16]. Это объясняется сложным взаимодействием между организмом новорожденного и колонизирующими микроорганизмами в процессе перехода от внутриутробной к постнатальной среде [21]. Ишемия с последующей реперфузией поддерживает повышенную проницаемость кишечной стенки, что приводит к транслокации бактерий в стенку кишки, а затем и в системный кровоток.

Более детальный анализ кишечного микробиома в настоящее время стал возможным благодаря активному внедрению достижений в области геномного секвенирования в рутинную микробиологическую практику [16]. Микробиота кишечника – это совокупность различных видов микроорганизмов, населяющих кишечник человека. Одной из ее функций является участие в синтезе метаболитов, а именно пептидогликанов и короткоцепочечных жирных кислот, для реализации иммуномодулирующего действия. C.J. Stewart et al. описали 3 этапа развития микробиоты у доношенных детей [22]. Первая фаза, продолжающаяся около 2 нед., характеризуется преобладанием факультативных анаэробов (*Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Propionibacterium* spp.), создающих анаэробную среду для облигатных анаэробов, таких как *Bifidobacterium* spp. и *Bacteroides* spp. На последнем этапе увеличивается количество анаэробных грамположительных кокков [22, 23]. Однако микробиота кишечника у недоношенного ребенка характеризуется низким биоразнообразием, изменением ее состава, избыточным ростом патогенных микроорганизмов, меньшим количеством анаэробов по сравнению с доношенными детьми, что создает высокие риски развития НЭК [15, 24].

При анализе факторов риска развития НЭК не было выявлено конкретного микроорганизма, который являлся бы причиной возникновения заболевания. У детей с НЭК наиболее часто высеваются следующие микроорганизмы, оказывающие повреждающее воздействие на стенку кишечника: *Cronobacter* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Staphylococcus* spp., *Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Enterobacter* spp. [25]. Ряд исследований, сравнивающих микробиоту кишечника недоношенных детей с НЭК и без него, указывает на относительное преобладание *Proteobacteria* spp. и *Klebsiella* spp. в кишечнике у новорожденных с НЭК и относительное уменьшение количества *Firmicutes* spp., *Bacteroidetes* spp. [26–29]. Представители кишечной микробиоты недоношенных детей вызывают провоспалительное состояние с помощью передачи сигналов Toll-подобного рецептора 4 – CD284 (Toll-like receptor 4, TLR4), участвующего в формировании врожденного иммунитета [30, 31]. Гиперстимуляция TLR4 быстро приводит к активации ядерного фактора κ B (NF- κ B)

и каспаз, что способствует выработке Th17-лимфоцитами провоспалительных цитокинов – интерлейкина-6 (ИЛ-6), ИЛ-1 β , фактора некроза опухоли α (ФНО- α), оксида азота и ИЛ-17, ИЛ-22 [31, 32]. TLR4 участвует в реализации фагоцитоза и транслокации бактерий через слизистую оболочку кишечника. При активации TLR4 в эндотелиоцитах наблюдается снижение уровня эндотелиальной синтазы оксида азота, сопровождающееся вазоконстрикцией и ишемией кишечника [31].

ПРЕДСТАВИТЕЛИ РОДА *CRONOBACTER* КАК ВОЗБУДИТЕЛИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

Род *Cronobacter* представляет собой группу условно-патогенных микроорганизмов, относящихся к семейству *Enterobacteriaceae*. В настоящее время род *Cronobacter* включает в себя несколько видов: *C. sakazakii*, *C. malonaticus*, *C. turicensis*, *C. universalis*, *C. dublinensis*, *C. muytjensii*, *C. condimenti*, *C. pulveris*, *C. helveticus* и *C. zurichensis*. Виды *C. sakazakii* и *C. malonaticus* являются наиболее часто выявляемыми клиническими изолятами, способными вызвать неонатальный менингит, сепсис и НЭК у новорожденных [33]. *C. turicensis* и *C. universalis* редко выделяют как этиологический фактор в развитии тяжелых заболеваний, а остальные вышеперечисленные виды являются комменсальными микроорганизмами, которые, как правило, не вызывают заболевания. *C. sakazakii* и *C. malonaticus* были обнаружены в различных продуктах питания, в том числе в порошковых детских смесях [6, 34]. Контаминация данных пищевых продуктов *Cronobacter* spp. на различных этапах приготовления и использования увеличивает риски развития неонатальной инфекции [35]. Представители *Cronobacter* spp. имеют различные факторы патогенности, которые играют важную роль в развитии НЭК (табл. 2).

Начальным звеном патогенеза НЭК является прикрепление *Cronobacter* spp. к поверхности эпителиальных клеток кишечника с последующей внутриклеточной инвазией. Для реализации адгезии представители *Cronobacter* spp. имеют фимбрии, которые кодируются кластером генов *sfp* [37]. Известно, что внутриклеточная инвазия *Cronobacter* spp. связана с белками внешней мембраны A (OmpA) и X (OmpX) [49, 50]. Белок OmpA важен для поддержания структурной стабильности мембраны, бактериальной конъюгации, формирования антибиотикорезистентности [53]. Белок OmpX совместно с OmpA участвует в инвазии *Cronobacter* spp. в ткани кишечника, а его отсутствие может привести к снижению бактерии к адгезии и инвазии [54]. Y. Fan et al. исследовали влияние гена *ESA_00986* на патогенность *C. sakazakii*. Было установлено, что ген кодирует белок, являющийся разновидностью инвазина, связанного с инвазией бактериальной клетки в клетки кишечника [40]. S. Kim et al. анализировали другой ген – *labp*, необходимый для инвазии *Cronobacter* spp. в клетки слизистой оболочки кишечника. В результате исследования было установлено, что штаммы *Cronobacter* spp., не имеющие данного гена, обладали меньшей способностью к инвазии в кишечный эпителий и фагоцитозу макрофагами [50]. Кроме того, отсутствие данного гена приводит

● **Таблица 2.** Факторы патогенности представителей *Cronobacter* spp.

● **Table 2.** Virulence factors of the *Cronobacter* spp.

Фактор патогенности	Ген	Роль в патогенезе
<i>Cronobacter</i> spp.		
Эндотоксин	–	Синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов, повреждение сосудов микроциркуляторного русла [36]
Фимбрии	<i>sfp</i>	Адгезия к эпителию слизистой оболочки кишечника [37]
Выживаемость внутри макрофагов	<i>relA, spoT, sodA, katG, trxA</i>	Регуляция окислительной толерантности и ограничение распознавания TLR4 макрофагами [38]
Белок GroEL	<i>groL</i>	Снижение экспрессии белков плотных контактов (клаудина-1, окклюдина, ZO-1, ZO-2) и некроз кишечного эпителия. Адаптация к дегидратации и гипертермическим условиям [39]
Белок инвазитин ESA_00986	<i>ESA_00986</i>	Инвазия бактерий в клетки кишечника [40]
Инфламмосома NLRP3	<i>NLRP3</i>	Активация каспазы-1 и NLRP3, повышение экспрессии ИЛ-1 β , пироптоз [41]
Белки бактериальной мембраны	<i>DsbA, PepP</i>	Стабильность оболочки бактериальной клетки, транспорт бактериальных белков через мембрану. Контроль устойчивости бактерий к нагреванию и высыханию в различных средах, к кислотному, осмотическому, окислительному стрессу [42]
Утилизация сиаловой кислоты	<i>nanAKT</i>	Источник углерода, необходимый для роста бактерий [43]
Активатор плазминогена	<i>cra</i>	Активация плазминогена, инаktivация α 2-АПФ. Расщепление белков системы комплемента C3, C3a, C4b, защита от комплемент-зависимого лизиса [44]
Гемолизин	<i>hlyA</i>	Гемолитическая активность [45]
Цинксодержащая металлопротеиназа	<i>SOD1</i>	Повышение проницаемости сосудов, разрушение мембран эндотелиальных клеток капилляров и коллагена 4-го типа [46]
Белок хемотаксиса	<i>mcp</i>	Регуляция подвижности [47]
Система поглощения железа	<i>iutA</i>	Поглощение железа из депонирующих белков для роста и размножения [48]
Белок внешней мембраны A	<i>OmpA</i>	Бактериальная конъюгация, рецептор для бактериофагов и колицинов, структурная стабильность внешней мембраны клетки [49, 50]
Белок внешней мембраны X	<i>OmpX</i>	Адгезия и инвазия [49, 50]
Способность к образованию биопленок	<i>grxB</i>	Образование биопленки, устойчивость к кислотным стрессам [51]
Жгутики	<i>FlhC</i>	Усиление образования провоспалительных цитокинов [52]

к снижению образования липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки, увеличению биосинтеза мембранных фосфолипидов. Можно отметить, что ген *labp* регулирует не только способность к инвазии, но и выработку липида А в структуре ЛПС, являющегося одним из важнейших факторов патогенности представителей рода *Cronobacter* [50].

Важную роль в инициации воспаления в кишечной стенке при НЭК играет эндотоксин грамотрицательных бактерий *Cronobacter* spp., который по структуре является ЛПС, состоящим из липида А, олигосахаридного ядра и О-антигена. ЛПС, взаимодействуя с рецепторами TLR4 на поверхности кишечного эпителия, запускает иммунный ответ, активируя продукцию циклооксигеназы-2, обеспечивающей синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов [55]. При НЭК обнаруживается высокий уровень ИЛ-1 β матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-18, ИЛ-12 [31]. Проникновение патогенов в клетку мишени является важнейшим компонентом инфекционного процесса. X.Jia et al. в ходе проведения масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографии фосфолипидов клеточной стенки *Cronobacter* spp. установили, что при отсутствии

О-антигена у бактерии повышается проницаемость наружной мембраны и гидрофобность поверхности клетки [36].

В результате исследования на лабораторных животных A. Zhou et al. предположили, что наличие *C. sakazakii* в жизнеспособном, но некультивируемом состоянии (viable but non-culturable, VBNC) в порошковых детских смесях представляет собой потенциальную опасность для новорожденных [56]. Оказалось, что выживаемость *C. sakazakii* в состоянии VBNC в макрофагах выше, чем в культивируемом виде. Это способствует «ускользанию» от иммунного надзора и гематогенному распространению возбудителя через макрофаги по организму [56]. В дальнейших исследованиях была продемонстрирована способность *C. sakazakii* VBNC к выживанию в макрофагах за счет устойчивости к окислительному стрессу [38]. Для выживания внутри макрофагов данного микроорганизма важное значение имеет активация генов строгого ответа (*relA* и *spoT*) и генов антиоксидантной защиты (*sodA*, *katG* и *trxA*). Благодаря кластеру данных генов происходит регуляция окислительной толерантности посредством строгой реакции и подавления биосинтеза ЛПС клеточной стенки для ограничения распознавания TLR4 макрофагами [38].

Ген *sod*, кодирующий супероксиддисмутазу, нейтрализует активные формы кислорода в макрофагах. Это снижает уровень окислительного стресса и иммунный ответ организма, тем самым улучшая выживаемость бактерий, обладающих данным геном, в макрофагах [57].

D. Zhu et al. исследовали рекомбинантный белок GroEL, кодируемый геном *groL*, являющийся молекулярным шапероном. Он обеспечивает адаптацию *Cronobacter* spp. к дегидратации и гипертермическим условиям. За счет способности к восстановлению поврежденных под воздействием температуры или окислительного стресса белков существует вероятность снижения микробиологической безопасности пищевых продуктов. Авторы в результате исследования установили, что GroEL активирует сигнальный путь NF-κB, стимулируя высвобождение провоспалительных цитокинов, снижая экспрессию белков плотных контактов (клаудина-1, окклюдина, ZO-1, ZO-2), что в конечном итоге приводит к некрозу клеток-мишеней и преодолению бактериями кишечного барьера [39].

Z. Chen et al. исследовали роль инфламماسомы (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) *Cronobacter* spp. в развитии воспалительной реакции при НЭК. *Cronobacter* spp. усиливает внутриклеточную экспрессию NF-κB через сигнальный путь TLR4/MyD88 в клетках кишечника, что активирует сигнальный путь инфламماسомы NLRP3. Это способствует активации связанных с ней белков – каспазы-1 и NLRP3, которые повышают экспрессию ИЛ-1β и опосредуют пироптоз, что в конечном итоге приводит к гибели клеток при НЭК [41].

T. Jin et al. исследовали роль генов *DsbA* и *PepP*, отвечающих за стабильность оболочки бактериальной клетки. *DsbA* отвечает за гомеостаз белков бактериальной мембраны, *PepP* отвечает за транспорт бактериальных белков через внутреннюю и внешнюю мембраны на поверхность клетки и в периплазму. В ходе исследования данные гены были удалены, в результате чего установлена их роль в формировании устойчивости к высоким температурам, высыханию, кислотному, осмотическому и окислительному стрессам. Инактивация генов *DsbA* и *PepP* привела к ослаблению адгезии и инвазии *C. sakazakii* и ее внутриклеточной репликации [42, 58].

C. sakazakii является одним из видов рода *Cronobacter*, обладающим генами *yhcH* и *nanAKT*, которые контролируют использование сиаловой кислоты. Она находится в грудном молоке, детских порошковых смесях в виде сиалоолигосахаридов, которые остаются неперевааренными у новорожденных, вследствие чего ее количество в микроворсинках кишечника увеличивается. Уникальное использование сиаловой кислоты *C. sakazakii* как источника углерода для роста способствует колонизации слизистой оболочки кишечника [43].

Только *C. sakazakii* имеет ген *cra*, кодирующий синтез протеазы мембраны бактериальной клетки – активатор плазминогена. Она обеспечивает устойчивость к бактерицидной активности сыворотки крови. Данный фактор патогенности отвечает за расщепление ряда белков сыворотки крови, в том числе белков системы комплемента C3, C3a, C4b, обеспечивая защиту от комплемент-зависимого

лизиса. Из-за воздействия активатора плазминогена происходит превращение плазминогена в плазмин с неконтролируемым повышением его активности и инактивацией ингибитора плазмина (α2-антиплазмин), что способствует распространению *Cronobacter* spp. в организме [44].

Гемолизин, кодируемый геном *hlyA*, является интегральным белком внешней мембраны *Cronobacter* spp. [45]. Железо, полученное из гема, является важным микроэлементом, необходимым для роста и метаболизма *Cronobacter* spp. Y. Wang et al. считают, что данный микроэлемент влияет на подвижность бактерии и формирование биопленки [48]. Кроме того, представители рода *Cronobacter* экспрессируют для усвоения железа сидерофоры, которые представлены двумя системами транспорта железа – Feo и Efe, кодируемые генами *feoABC* и *efeUOB* соответственно, используемые для получения Fe²⁺ из окружающей среды, а также аэробаكتиноподобный сидерофор кронабактин для транспорта Fe³⁺ [59].

Одним из факторов патогенности *Cronobacter* spp. является цинксодержащая металлопротеиназа, обладающая каталитической активностью. Она обеспечивает повышение проницаемости сосудов, разрушение мембран эндотелиальных клеток капилляров и структурных компонентов внеклеточного матрикса тканей, в частности коллагена 4-го типа. Данные свойства необходимы для реализации инвазии и распространения *Cronobacter* spp. в организме [46].

В исследовании N. Ling et al. изучалась роль гена *grxB* в обеспечении кислотоустойчивости, поверхностной гидрофобности, подвижности и образовании биопленки у *C. sakazakii*. Делеция *grxB* снижала устойчивость к кислотным стрессам и приводила к более слабой поверхностной гидрофобности, образованию биопленки в условиях нормального состояния и кислотного стресса по сравнению с таковыми у штамма дикого типа, однако подвижность не была затронута. Следовательно, *grxB* влияет на выживание *C. sakazakii* в условиях кислотного стресса и образование биопленки [51].

J. Parra-Flores et al. проводили исследование, посвященное распределению генов вирулентности и устойчивости к антибиотикам у штаммов *C. sakazakii*, выделенных из порошковых и молочных смесей, с помощью полногеномного секвенирования [60]. Они выяснили, что высокая антибактериальная устойчивость данных микроорганизмов связана с формированием биопленок, которые представляют собой сложные микробные сообщества, заключенные во внеклеточное полимерное вещество. Бактерии продуцируют экзополисахариды, которые обеспечивают поддержание структуры и стабильности биопленки [61]. Возможность образования биопленки в человеческом организме является одной из причин персистенции инфекции. Кроме того, биопленки могут формироваться на различных материалах, в том числе после воздействия ультрафиолетового облучения и этанола на силиконе, нержавеющей стали, поликарбонате, латексе, стекле, поливинилхлориде. Образование биопленок *Cronobacter* spp. на трубках для энтерального питания новорожденных увеличивает риск их заражения [62, 63]. L. Hu при изучении распространенности оперонов Curli среди штаммов *Cronobacter* spp., полученных из различных источников, установил, что гены *CsgA*, *CsgB*

участвуют в ранних стадиях образования биопленки и межклеточной агрегации [64]. Наличие данных генов чаще определялось у клинических изолятов по сравнению с пищевыми изолятами и изолятами, выделенными из объектов окружающей среды. На нарушение образования биопленки влияет множество факторов. Одним из них является отсутствие гена *msr*, кодирующего метилацепторный белок хемотаксиса, отвечающего за подвижность *Cronobacter* spp. [47].

Жгутики *Cronobacter* spp. участвуют не только в реализации подвижности бактерии, но и в формировании биопленки и адгезии к эпителиальным клеткам кишечника [52]. Жгутик действует как иммунный стимулятор, поскольку усиливает образование провоспалительных цитокинов (ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-10) в моноцитах человека и белках внешней мембраны, которые важны для проникновения бактерий в клетки хозяина [65].

ДРУГИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛИ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE КАК ВОЗБУДИТЕЛИ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА

По данным исследований различных авторов, можно сказать, что возможными этиологическими факторами не только НЭК, но и других инфекций новорожденных являются такие представители семейства *Enterobacteriaceae*, как бактерии родов *Klebsiella* и *Enterobacter* [9, 66]. Развитие НЭК чаще всего связано с колонизацией кишечника новорожденных видами *Klebsiella oxytoca* и *Klebsiella pneumoniae* [67]. По результатам ретроспективного исследования «случай-контроль» О.В. Ионова и соавт., одним из возбудителей НЭК у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела стали представители рода *Enterobacter* [9]. В литературе часто описываются случаи вспышек внутрибольничных инфекций, обусловленных представителями рода *Enterobacter*,

в отделениях интенсивной терапии новорожденных [68–70]. Представители *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. имеют различные факторы патогенности, которые играют важную роль в развитии НЭК (табл. 3).

Бактерии рода *Klebsiella* – грамотрицательные неподвижные факультативно-анаэробные бактерии, широко распространенные в природе. Они являются представителями условно-патогенной микробиоты, поскольку могут колонизировать слизистые оболочки верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта без участия в патологическом процессе. Но при определенных условиях данные бактерии реализуют свои патогенные свойства, вызывая развитие инфекций. Таксономические исследования на основе генома показали, что *K. oxytoca* – это не один вид, а комплекс, состоящий как минимум из шести видов: *K. grimontii*, *K. huaxiensis*, *K. michiganensis*, *K. oxytoca*, *K. pasteurii* и *K. spallanzanii* [82]. В связи с неоднородностью основных патогенных свойств *K. pneumoniae* было принято решение выделять классические (classical *K. pneumoniae*, cKp) и гипervирulentные (hypervirulent *K. pneumoniae*, hvKp) штаммы [83].

Представители рода *Enterobacter* являются факультативно-анаэробными, грамотрицательными, неспорообразующими палочковидными бактериями. Род включает в себя более 50 видов, но наибольшей клинической значимостью обладают *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter gergoviae*, *Enterobacter intermedius*.

Всемирная организация здравоохранения отнесла бактерии родов *Klebsiella* и *Enterobacter* к группе ESKAPE, поскольку они являются наиболее значимыми патогенами в связи с антибиотикорезистентностью. Это связано с их способностью продуцировать ферменты – β -лактамазы и карбапенемазы [84, 85].

S. Coleman et al., проанализировав состав кишечной микробиоты у недоношенных детей, подверженных риску

● **Таблица 3.** Факторы патогенности представителей *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp.

● **Table 3.** Virulence factors of the *Klebsiella* spp. and *Enterobacter* spp.

Фактор патогенности	Ген	Роль в патогенезе
Фимбриальные адгезины	<i>MrkD, fimH, fimB, fimE, fimG, fimF</i>	Прикрепление к эпителиальным клеткам кишечника, образование биопленки [71]
Эндотоксин	–	Синтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов, повреждение сосудов микроциркуляторного русла [50, 55]
Капсула	<i>magA, rmpA, rmpA2, rscB</i>	Защита от фагоцитоза, угнетение комплемент-зависимого фагоцитоза, снижение скорости миграции нейтрофилов в очаг воспаления [72, 73]
Способность к образованию биопленок	<i>papC, fimA, pilQ</i>	Формирование биопленки [74]
Система поглощения железа	<i>kfu</i>	Синтез сидерофоров и поглощение железа из транспортных и депонирующих белков [72, 75]
Иерсиниобактин	<i>ybtS</i>	Добыча железа, уменьшение образования активных форм кислорода в моноцитах, макрофагах [76–79]
Энтеробактин	<i>entA, entB, entE</i>	
Аэробактин	<i>iucA, iucC, iucD</i>	
Сальмохелин	<i>iroN, iroB</i>	
Гемолизин	<i>hlyA</i>	Гемолитическая активность [80]
Термостабильный и термолабильный энтеротоксины	<i>estA, elt</i>	Нарушение водно-солевого обмена: подавление всасывания Na^+ , Cl^- и H_2O на вершинке ворсинок кишечника, стимуляция секреции этих ионов в криптах [81]

НЭК, выявили наличие конкуренции за колонизацию кишечника между *K. oxytoca* и *K. pneumoniae* [67]. Из-за недостаточности развития ферментативных систем на поверхности кишечных ворсинок у недоношенных детей усиливается риск непереваривания сахаров. Существование *Klebsiella* spp. в среде с высоким содержанием глюкозы может усилить экспрессию факторов патогенности [86]. В связи с потребностью в углеводах как источнике роста между представителями семейства *Enterobacteriaceae* может развиваться конкуренция. В литературе приводятся данные о наличии внутривидовой и межвидовой бактериальной конкуренции *E. cloacae* с другими представителями кишечной микробиоты за счет наличия системы секреции 6-го типа T6SS-1 (Type VI secretion system-1), необходимой для подавления жизнедеятельности других видов [87].

Начальный этап патогенеза НЭК начинается с избирательного взаимодействия бактерии с рецепторами на поверхности эпителиальных клеток кишечника с последующей колонизацией слизистой оболочки. Важную роль в прикреплении *Klebsiella* spp. и *Enterobacter* spp. играет наличие молекул адгезии. В большинстве случаев для клинических изолятов *K. pneumoniae* характерно наличие фимбрий 1-го и 3-го типов [71, 88]. Для *Enterobacter* spp. также характерно наличие фимбрий 1-го и 3-го типов [89]. Молекула фимбрий состоит из нескольких участков, а именно fimA, fimG, fimH. Кроме того, способность данных бактерий к адгезии зависит и от нефимбриальных факторов: мукоида капсульного полисахарида, ЛПС клеточной стенки, поверхностных белков наружной мембраны. Фимбрии 1-го типа обеспечивают прикрепление *Klebsiella* spp. к энтероцитам, а фимбрии 3-го типа участвуют в образовании биопленки. Фимбрии 1-го типа не играют роли в формировании биопленки, что было установлено в исследовании C. Schroll et al., где экспрессия данного фактора патогенности уменьшилась у бактерий, способных к образованию биопленки [88]. Адгезированные представители *Klebsiella* spp. обладают способностью к инвазии, индуцируя собственный фагоцитоз за счет сигнального каскада. Происходит создание благоприятной среды для репликации патогенов, защищающей их от иммунного ответа хозяина.

В отличие от *Klebsiella* spp., представители *Enterobacter* spp. – подвижные бактерии. Жгутики распределены по всей поверхности бактериальной клетки (перитрихи) [90]. Однако данные структуры бактериальной клетки обеспечивают не только подвижность. Жгутики участвуют в реализации адгезии, формировании биопленки, колонизации экологических ниш, инвазии. Наибольшую инвазивную активность проявляют штаммы *E. cloacae*, обладающие способностью синтезировать белок внешней мембраны OmpX [91].

Бактерии рода *Klebsiella* имеют полисахаридную капсулу, которая мощным слоем покрывает клетку снаружи [92]. Некоторые представители рода *Enterobacter* также способны к образованию капсулы. Она обеспечивает защиту от фагоцитоза, системы комплемента, бактерицидных факторов, реакций иммунного ответа восприимчивого макроорганизма, направленных на уничтожение патогена [72]. Уклонение от фагоцитоза происходит за счет экранирования

поверхностных структур бактериальной клетки, необходимых для прямой и опсонин-зависимой адгезии фагоцитов [73]. За счет маскировки активаторов комплемента, расположенных на поверхности клетки, снижается концентрация хемоаттрактантов C3a и C5a, вследствие чего угнетается комплемент-зависимый фагоцитоз. Капсульные штаммы *Klebsiella* spp. слабо стимулируют выработку молекул ИЛ-8, ИЛ-12, ФНО- α , молекулы межклеточной адгезии-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1, ICAM1), что приводит к снижению скорости миграции нейтрофилов в очаг воспаления [93]. Некоторые штаммы *Klebsiella* spp. являются гипервирулентными в связи со способностью к избыточной продукции капсульных полисахаридов. За данное свойство отвечают гены *rpmA*, *rpmA2*, *rcsB*, *magA*, входящие в состав локуса *csp* [94]. Синтез полисахаридов капсулы усиливается при увеличении концентрации глюкозы в просвете кишечника независимо от наличия гена *rpmA*.

Klebsiella spp. способны формировать биопленки, что особенно актуально в условиях отделений интенсивной реанимации и терапии новорожденных [74]. В исследовании A. Ghasemian et al. штаммы *K. oxytoca*, умеренно образующие биопленку, демонстрировали более высокую экспрессию генов *fimA*, *pilQ*, *mrkA*, отвечающих за факторы адгезии, по сравнению со штаммами, не образующими биопленку [95]. Клинические штаммы *E. cloacae* также способны к формированию биопленок, особенно на различных субстратах внешней среды [96].

Такой микроэлемент, как железо, является важным фактором, необходимым для многих бактерий в процессе развития инфекции [97]. Снижение его концентрации в очаге воспаления является проявлением неспецифического иммунного ответа, приводящего к снижению эффективности работы металлопротеиназ бактериальных клеток. Способность к конкуренции за Fe^{3+} макроорганизма между бактериями возможна благодаря выработке сидерофоров. Они представляют собой небольшие железо-хелатирующие соединения с более высокой аффинностью к Fe^{3+} по сравнению с транспортными белками железа в организме хозяина [75]. *K. pneumoniae* секретирует несколько сидерофоров: энтеробактин, сальмохелин, аэробактин, иерсиниобактин [98]. В литературе отмечалось, что патогенные бактерии, не способные вырабатывать определенные сидерофоры, обладают меньшей вирулентностью при развитии инфекционного процесса по сравнению с теми, которые их вырабатывают [76, 77]. Выяснено, что гипервирулентные штаммы *Klebsiella* spp. вырабатывают в 8–10 раз больше сидерофоров по сравнению с классическими штаммами *Klebsiella* spp. [78]. Сальмохелин и аэробактин синтезируются преимущественно гипервирулентными штаммами *Klebsiella* spp. Энтеробактин является наиболее распространенным сидерофором клинических штаммов *K. pneumoniae* [79]. Но он имеет невысокую эффективность транспорта железа, т. к. инактивируется белком липокалином-2, секретируемым нейтрофилами и эпителиальными клетками. Иерсиниобактин встречается как у классических, так и у гипервирулентных *Klebsiella* spp. [78].

Выявлена способность данных бактерий образовывать особую группу гемолизин – тиолактивируемые или

тиол-зависимые гемолизины, которые обуславливают цитотоксическую активность бактерий (ген *hlyA*) [80].

K. oxytoca вырабатывает два цитотоксина – тилимидин и тиливаллин, которые способствуют патологическим изменениям в кишечнике. Опытным путем выяснено, что взаимодействие тилимидина с дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) энтероцитов у инфицированных мышей вызывает разрыв цепей ДНК, способствуя повреждению данных клеток [99]. S. Paveglio et al. определили, что *K. oxytoca* может вытеснять из ниши кишечной микрофлоры комменсалов за счет синтеза тилимидина [100]. В литературе описано, что бактериальный индол обладает способностью снижать цитотоксичность *Klebsiella* spp. за счет подавления выработки тилимидина и активации рецептора прегнана X (Pregnane X receptor, PXR) [101].

Способность к секреции гемолизина наблюдается у многих представителей родов *Klebsiella* и *Enterobacter*. Чаще всего способность к синтезу α -гемолизина обнаружена у *E. cloacae*, выделенных из испражнений новорожденных. Под действием данного экзотоксина образуются поры в мембранах клеток. В результате запускаются такие процессы, как активация эндонуклеаз, высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления, синтез эйкозаноидов [102].

Представители родов *Klebsiella* и *Enterobacter* образуют термостабильные (ST) и термолабильные (LT) энтеротоксины. Энтеротоксины стимулируют гиперсекрецию эпителиальными клетками кишечника ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , что приводит к нарушению водно-солевого баланса и развитию диареи. В результате опыта на лабораторных животных было установлено наличие плеiotропного иммунотоксического действия LT-энтеротоксина *E. cloacae*. Оно заключалось в подавлении антигенпрезентирующей и антигенпроцессинговой функций макрофагов, усилении митотической активности лимфоцитов, нарушении образования специфических В-лимфоцитов [81].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НЭК – неспецифическое воспалительное заболевание, вызываемое инфекционными агентами на фоне незрелости механизмов местной защиты и гипоксически-ишемического повреждения слизистой оболочки кишечника. На данный момент не установлен конкретный этиологический агент, вызывающий развитие НЭК. Из представленного литературного обзора следует, что основными возбудителями НЭК являются представители родов *Cronobacter*, *Klebsiella* и *Enterobacter*. Данные бактерии семейства *Enterobacteriaceae* обладают множеством факторов

патогенности, которые можно разделить на три группы: определяющие взаимодействие с клеткой-мишенью, обеспечивающие устойчивость к бактерицидным факторам макроорганизма и токсические продукты, оказывающие повреждающее действие на клетки. Перечисленные представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают выраженной способностью к адгезии, причем как к органическим, так и неорганическим субстратам. Данная способность реализуется за счет фимбриальных и нефимбриальных адгезинов. Они представлены фимбриями, пилиями, белками внешней мембраны. Важное значение имеет способность к внутриклеточной инвазии, что способствует персистенции возбудителя в восприимчивом организме. Молекулы ЛПС в составе клеточной стенки высвобождаются после гибели грамотрицательных бактерий. Они обеспечивают защиту от системы комплемента и фагоцитоза; взаимодействуя с различными гуморальными и клеточными компонентами иммунной системы, запускают каскад реакций, приводящих к интоксикации. Рассмотренные нами представители семейства *Enterobacteriaceae* имеют сидерофоры. Данный фактор патогенности обеспечивает клетку бактерий Fe^{3+} , несмотря на ограниченное количество несвязанных ионов данного микроэлемента в организме человека. Сидерофоры способны защищать бактериальные клетки от активных форм кислорода и оказывать токсическое действие на клетки-мишени. Потеря способности секретировать сидерофоры может привести к снижению вирулентности микроба. Токсины, вырабатываемые *Klebsiella* spp., *Cronobacter* spp. и *Enterobacter* spp., способны повреждать экстраклеточные структуры и цитоплазматическую мембрану посредством образования пор или ферментативного гидролиза. Эти повреждения могут вызвать лизис клетки, что способствует распространению бактерий по организму. Другие токсины могут поражать клетки-мишени из-за ингибирования синтеза протеинов. За счет способности к формированию биопленок данные бактерии могут длительное время оставаться жизнеспособными на предметах окружающей среды, что играет роль в передаче инфекции. Следует отметить, что штаммы внутри вида могут отличаться друг от друга набором факторов патогенности, что связано с наличием конкретных генетических детерминант. Таким образом, НЭК является многофакторным заболеванием, в развитии которого равнозначную роль играют факторы риска и этиологический микробный агент, реализующий свои патогенные свойства в организме новорожденного. 

Поступила / Received 20.03.2025

Поступила после рецензирования / Revised 21.06.2025

Принята в печать / Accepted 25.08.2025

Список литературы / References

1. Xiong T, Maheshwari A, Neu J, Ei-Saie A, Pammi M. An overview of systematic reviews of randomized-controlled trials for preventing necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Neonatology*. 2020;117(1):46–56. <https://doi.org/10.1159/000504371>.
2. Meister AL, Doherty KK, Travagli RA. Necrotizing enterocolitis: It's not all in the gut. *Exp Biol Med*. 2020;245(2):85–95. <https://doi.org/10.1177/1535370219891971>.
3. Flahive C, Schlegel A, Mezzoff EA. Necrotizing Enterocolitis: Updates on Morbidity and Mortality Outcomes. *J Pediatr*. 2020;220:7–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.12.035>.
4. Абдуманов А. Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Science and Innovation*. 2022;1(8):653–657. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7433165>.
5. Абдуманов А. Оптимизация лечения некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Science and Innovation*. 2022;1(8):653–657. (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.7433165>.
6. Garg PM, Paschal JL, Zhang M, Pippins M, Matthews A, Adams K et al. Brain injury in preterm infants with surgical necrotizing enterocolitis: clinical and bowel pathological correlates. *Pediatr Res*. 2022;91(5):1182–1195. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01614-3>.

6. Song X, Shukla S, Kim M. Detection of *Cronobacter* species in powdered infant formula using immunoliposome-based immunomagnetic concentration and separation assay. *Food Microbiol.* 2018;72:23–30. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2017.11.002>.
7. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Gestational age at birth and cognitive outcomes in adolescence: population based full sibling cohort study. *BMJ.* 2023;380:e072779. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072779>.
8. Lamireau N, Greiner E, Hascoët JM. Risk factors associated with necrotizing enterocolitis in preterm infants: A case-control study. *Arch Pediatr.* 2023;30(7):477–482. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.07.003>.
9. Ионов ОВ, Шарафутдинова ДР, Балашова ЕН, Киртбая АР, Костерина ЕЕ, Шакая МН и др. Факторы, ассоциированные с развитием некротизирующего энтероколита у новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении: ретроспективный анализ. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):28–41. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41>.
- Ionov OV, Sharafutdinova DR, Balashova EN, Kirtbaya AR, Kosterina EE, Shakaya MN et al. Necrotizing enterocolitis in extremely low birth weight infants and associated risk factors: a retrospective analysis. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):28–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-28-41>.
10. van der Heide M, Mebius MJ, Bos AF, Roofthoof MTR, Berger RMF, Hulscher JBF, Kooi EMW. Hypoxic/ischemic hits predispose to necrotizing enterocolitis in (near) term infants with congenital heart disease: a case control study. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):553. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02446-6>.
11. Arbolea S, Binetti A, Salazar N, Fernández N, Solís G, Hernández-Barranco A et al. Establishment and development of intestinal microbiota in preterm neonates. *FEMS Microbiol Ecol.* 2012;79(3):763–772. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2011.01261.x>.
12. Pammi M, Hollister E, Neu J. Gut Injury and the Microbiome in Neonates. *Clin Perinatol.* 2020;47(2):369–382. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2020.02.010>.
13. Roswall J, Olsson LM, Kovatcheva-Datchary P, Nilsson S, Tremaroli V, Simon MC et al. Developmental trajectory of the healthy human gut microbiota during the first 5 years of life. *Cell Host Microbe.* 2021;29(5):765–776.e3. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.02.021>.
14. Korpela K, Blakstad EW, Moltu SJ, Strømme K, Nakstad B, Rønnestad AE et al. Intestinal microbiota development and gestational age in preterm neonates. *Sci Rep.* 2018;8(1):2453. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20827-x>.
15. Fu X, Li S, Jiang Y, Hu X, Wu H. Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Microbiota: The Timing of Disease and Combined Effects of Multiple Species. *Front Pediatr.* 2021;9:657349. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.657349>.
16. Warner BB, Deych E, Zhou Y, Hall-Moore C, Weinstock GM, Sodergren E et al. Gut bacteria dysbiosis and necrotizing enterocolitis in very low birthweight infants: a prospective case-control study. *Lancet.* 2016;387(10031):1928–1936. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00081-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00081-7).
17. Zhao S, Jiang H, Miao Y, Liu W, Li Y, Liu H et al. Factors influencing necrotizing enterocolitis in premature infants in China: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):148. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-04607-3>.
18. Corebima BIRV, Handono K, Barlianto W, Santosaningsih D, Rohsiswatmo R, Sulistijono E et al. Risk factors of necrotizing enterocolitis among 28–34 weeks preterm neonates at a Tertiary Care Hospital, East Java, Indonesia. *Med J Malaysia.* 2023;78(4):458–465. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37518912/>.
19. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562–567.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.040>.
20. Карпова ИЮ, Паршиков ВВ, Новопольцева ЕГ, Пятова ЕД, Молчанова ДВ. Стратификация факторов риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных. *Детская хирургия.* 2019;23(2):64–67. <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-64-67>.
- Karpova IYu, Parshikov VV, Novopol'tseva EG, Pyatova ED, Molchanova DV. Stratification of risk factors for the development of necrotizing enterocolitis in newborns. *Russian Journal of Pediatric Surgery.* 2019;23(2):64–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/1560-9510-2019-23-2-64-67>.
21. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research.* 2019;8(F1000 Faculty Rev):107. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17228.1>.
22. Stewart CJ, Ajami NJ, O'Brien JL, Hutchinson DS, Smith DP, Wong MC et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature.* 2018;562(7728):583–588. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>.
23. De Luca F, Shoenfeld Y. The microbiome in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):74–85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>.
24. Припутневич ТВ, Исаева ЕЛ, Муравьева ВВ, Месян МК, Зубков ВВ, Николаева АВ и др. Становление микробиоты кишечника доношенных и поздних недоношенных детей, рожденных самопроизвольно и путем операции кесарева сечения. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(1):42–56. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56>.
- Pruputnevich TV, Isaeva EL, Muravieva VV, Mesyan MK, Zubkov VV, Nikolaeva AV et al. Development of the gut microbiota of term and late preterm newborn infants. *Neonatology: News, Opinions, Training.* 2023;11(1):42–56. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2023-11-1-42-56>.
25. He Y, Du W, Xiao S, Zeng B, She X, Liu D et al. Colonization of fecal microbiota from patients with neonatal necrotizing enterocolitis exacerbates intestinal injury in germfree mice subjected to necrotizing enterocolitis-induction protocol via alterations in butyrate and regulatory T cells. *J Transl Med.* 2021;19(1):510. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03109-5>.
26. Kim CS, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology: How Microbiome Data Alter Our Understanding. *Clin Perinatol.* 2019;46(1):29–38. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2018.10.003>.
27. Huang H, Peng Q, Zhang Y, Li Y, Huang N, Duan M, Huang B. Abnormalities in microbial composition and function in infants with necrotizing enterocolitis: A single-center observational study. *Front Pediatr.* 2022;10:963345. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.963345>.
28. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS et al. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv.* 2019;5(12):eaax5727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727>.
29. Duan M, Han Z, Huang N. Changes of intestinal microflora in neonatal necrotizing enterocolitis: a single-center study. *J Int Med Res.* 2020;48(9):300060520957804. <https://doi.org/10.1177/0300060520957804>.
30. Kovler ML, Gonzalez Salazar AJ, Fulton WB, Lu P, Yamaguchi Y, Zhou Q et al. Toll-like receptor 4-mediated enteric glia loss is critical for the development of necrotizing enterocolitis. *Sci Transl Med.* 2021;13(612):eabg3459. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abg3459>.
31. Hackam DJ, Sodhi CP. Toll-Like Receptor-Mediated Intestinal Inflammatory Imbalance in the Pathogenesis of Necrotizing Enterocolitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2018;6(2):229–238.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.04.001>.
32. Liu T, Zong H, Chen X, Li S, Liu Z, Cui X et al. Toll-like receptor 4-mediated necroptosis in the development of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res.* 2022;91(1):73–82. <https://doi.org/10.1038/s41390-021-01457-y>.
33. Ling N, Li C, Zhang J, Wu Q, Zeng H, He W et al. Prevalence and Molecular and Antimicrobial Characteristics of *Cronobacter* spp. Isolated From Raw Vegetables in China. *Front Microbiol.* 2018;9:1149. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01149>.
34. Song X, Teng H, Chen L, Kim M. *Cronobacter* Species in Powdered Infant Formula and Their Detection Methods. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2018;38(2):376–390. <https://doi.org/10.5851/kosfa.2018.38.2.376>.
35. Gan X, Li M, Xu J, Yan S, Wang W, Li F. Emerging of Multidrug-Resistant *Cronobacter sakazakii* Isolated from Infant Supplementary Food in China. *Microbiol Spectr.* 2022;10(5):e0119722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01197-22>.
36. Jia X, Hua J, Liu L, Xu Z, Li Y. Phenotypic characterization of pathogenic *Cronobacter* spp. strains. *Microb Pathog.* 2018;121:232–237. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.05.033>.
37. Cui J, Hu J, Du X, Yan C, Xue G, Li S et al. Genomic Analysis of Putative Virulence Factors Affecting Cytotoxicity of *Cronobacter*. *Front Microbiol.* 2020;10:3104. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.03104>.
38. Liu Y, Zhang J, Zhao H, Zhong F, Li J, Zhao L. VBNC *Cronobacter sakazakii* survives in macrophages by resisting oxidative stress and evading recognition by macrophages. *BMC Microbiol.* 2024;24(1):458. <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03595-9>.
39. Zhu D, Fan Y, Wang X, Li P, Huang Y, Jiao J et al. Characterization of Molecular Chaperone GroEL as a Potential Virulence Factor in *Cronobacter sakazakii*. *Foods.* 2023;12(18):3404. <https://doi.org/10.3390/foods12183404>.
40. Fan Y, Li P, Zhu D, Zhao C, Jiao J, Ji X, Du X. Effects of *ESA_00986* Gene on Adhesion/Invasion and Virulence of *Cronobacter sakazakii* and Its Molecular Mechanism. *Foods.* 2023;12(13):2572. <https://doi.org/10.3390/foods12132572>.
41. Chen Z, Zhang Y, Lin R, Meng X, Zhao W, Shen W, Fan H. *Cronobacter sakazakii* induces necrotizing enterocolitis by regulating NLRP3 inflammasome expression via TLR4. *J Med Microbiol.* 2020;69(5):748–758. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001181>.
42. Li P, Dong X, Wang XY, Du T, Du XJ, Wang S. Comparative Proteomic Analysis of Adhesion/Invasion Related Proteins in *Cronobacter sakazakii* Based on Data-Independent Acquisition Coupled With LC-MS/MS. *Front Microbiol.* 2020;11:1239. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01239>.
43. Joseph S, Hariri S, Masood N, Forsythe S. Sialic acid utilization by *Cronobacter sakazakii*. *Microb Inform Exp.* 2013;3(1):3. <https://doi.org/10.1186/2042-5783-3-3>.

44. Chen X, Xue J, Dong X, Lu P. Uncovering virulence factors in *Cronobacter sakazakii*: insights from genetic screening and proteomic profiling. *Appl Environ Microbiol*. 2023;89(10):e0102823. <https://doi.org/10.1128/aem.01028-23>.
45. Holý O, Cruz-Córdova A, Xicohtencatl-Cortes J, Hochel I, Parra-Flores J, Petrželová J et al. Occurrence of virulence factors in *Cronobacter sakazakii* and *Cronobacter malonaticus* originated from clinical samples. *Microb Pathog*. 2019;127:250–256. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.011>.
46. Eshwar AK, Wolfrum N, Stephan R, Fanning S, Lehner A. Interaction of matrix metalloproteinase-9 and Zpx in *Cronobacter turicensis* LMG 23827^T mediated infections in the zebrafish model. *Cell Microbiol*. 2018;20(11):e12888. <https://doi.org/10.1111/cmi.12888>.
47. Qian C, Huang M, Du Y, Song J, Mu H, Wei Y et al. Chemotaxis and Shorter O-Antigen Chain Length Contribute to the Strong Desiccation Tolerance of a Food-Isolated *Cronobacter sakazakii* Strain. *Front Microbiol*. 2022;12:779538. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.779538>.
48. Wang Y, Ling N, Wang Y, Ou D, Liang Z, Li G et al. Effect of ferric ions on *Cronobacter sakazakii* growth, biofilm formation, and swarming motility. *Int J Food Microbiol*. 2024;408:110418. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110418>.
49. Ye Y, Ling N, Gao J, Zhang M, Zhang X, Tong L et al. Short communication: Roles of outer membrane protein W (OmpW) on survival and biofilm formation of *Cronobacter sakazakii* under neomycin sulfate stress. *J Dairy Sci*. 2018;101(4):2927–2931. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13517>.
50. Kim S, Yoon H, Ryu S. New virulence factor CSK29544_02616 as LpxA binding partner in *Cronobacter sakazakii*. *Sci Rep*. 2018;8(1):835. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19306-0>.
51. Ling N, Zhang J, Li C, Zeng H, He W, Ye Y, Wu Q. The Glutaredoxin Gene, *grxB*, Affects Acid Tolerance, Surface Hydrophobicity, Auto-Aggregation, and Biofilm Formation in *Cronobacter sakazakii*. *Front Microbiol*. 2018;9:133. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00133>.
52. Ling N, Wang X, Liu D, Shen Y, Zhang D, Ou D et al. Role of flhC on biofilm formation, adhesion, and cell motility in *Cronobacter malonaticus* and regulation of luxS. *Food Chem Toxicol*. 2021;149:111940. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.111940>.
53. Choi U, Lee CR. Distinct Roles of Outer Membrane Porins in Antibiotic Resistance and Membrane Integrity in *Escherichia coli*. *Front Microbiol*. 2019;10:953. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00953>.
54. Kothary MH, Gopinath GR, Gangiredla J, Rallabhandi PV, Harrison LM, Yan QQ et al. Analysis and Characterization of Proteins Associated with Outer Membrane Vesicles Secreted by *Cronobacter* spp. *Front Microbiol*. 2017;8:134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00134>.
55. Ling N, Zhang X, Forsythe S, Zhang D, Shen Y, Zhang J et al. *Bacteroides fragilis* ameliorates *Cronobacter malonaticus* lipopolysaccharide-induced pathological injury through modulation of the intestinal microbiota. *Front Immunol*. 2022;13:931871. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.931871>.
56. Zhou A, Wang L, Zhang J, Yang X, Ou Z, Zhao L. Survival of viable but non-culturable *Cronobacter sakazakii* in macrophages contributes to infections. *Microb Pathog*. 2021;158:105064. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105064>.
57. Cavinato L, Genise E, Luly FR, Di Domenico EG, Del Porto P, Ascenzioni F. Escaping the Phagocytic Oxidative Burst: The Role of SODB in the Survival of *Pseudomonas aeruginosa* Within Macrophages. *Front Microbiol*. 2020;11:326. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00326>.
58. Jin T, Pang L, Yue T, Niu L, Li T, Liang Y et al. The role of DsbA and PepP genes in the environmental tolerance and virulence factors of *Cronobacter sakazakii*. *Food Res Int*. 2024;190:114555. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114555>.
59. Grim CJ, Kothary MH, Gopinath G, Jarvis KG, Beaubrun JJ, McClelland M et al. Identification and Characterization of *Cronobacter* Iron Acquisition Systems. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78(17):6035–6050. <https://doi.org/10.1128/AEM.01457-12>.
60. Parra-Flores J, Holý O, Riffó F, Lepuschitz S, Maury-Sintjago E, Rodríguez-Fernández A et al. Profiling the Virulence and Antibiotic Resistance Genes of *Cronobacter sakazakii* Strains Isolated From Powdered and Dairy Formulas by Whole-Genome Sequencing. *Front Microbiol*. 2021;12:694922. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.694922>.
61. Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol*. 2021;52(4):1701–1718. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>.
62. Phair K, Pereira SG, Kealey C, Fanning S, Brady DB. Insights into the mechanisms of *Cronobacter sakazakii* virulence. *Microb Pathog*. 2022;169:105643. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105643>.
63. Haston JC, Miko S, Cope JR, McKeel H, Walters C, Joseph LA et al. *Cronobacter sakazakii* Infections in Two Infants Linked to Powdered Infant Formula and Breast Pump Equipment – United States, 2021 and 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(9):223–226. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7209a2>.
64. Hu L. Prevalence of curli genes among *Cronobacter* species and their roles in biofilm formation and cell-cell aggregation. *Int J Food Microbiol*. 2018;265:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2017.10.031>.
65. Vega-Hernández R, Ochoa SA, Valle-Rios R, Jaimes-Ortega GA, Arellano-Galindo J, Aparicio-Ozores G et al. Flagella, Type I Fimbriae and Curli of Uropathogenic *Escherichia coli* Promote the Release of Proinflammatory Cytokines in a Coculture System. *Microorganisms*. 2021;9(11):2233. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9112233>.
66. Olm MR, Bhattacharya N, Crits-Christoph A, Firek BA, Baker R, Song YS et al. Necrotizing enterocolitis is preceded by increased gut bacterial replication, *Klebsiella*, and fimbriae-encoding bacteria. *Sci Adv*. 2019;5(12):eaax5727. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aax5727>.
67. Coleman S, Unterhauser K, Rezaul K, Ledala N, Lesmes S, Caimano MJ et al. High-resolution microbiome analysis reveals exclusionary *Klebsiella* species competition in preterm infants at risk for necrotizing enterocolitis. *Sci Rep*. 2023;13(1):7893. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-34735-2>.
68. Rahal A, Andreo A, Le Gallou F, Bourigault C, Bouchand C, Ferriot C et al. Enterobacter cloacae complex outbreak in a neonatal intensive care unit: multifaceted investigations and preventive measures are needed. *J Hosp Infect*. 2021;116:87–90. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.07.012>.
69. Eichel V, Papan C, Boutin S, Pöschl J, Heeg K, Nurdjati D. Alteration of antibiotic regimen as an additional control measure in suspected multi-drug-resistant Enterobacter cloacae outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2020;104(2):144–149. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2019.09.007>.
70. Masi AC, Embleton ND, Lamb CA, Young G, Granger CL, Najera J et al. Human milk oligosaccharide DSLNT and gut microbiome in preterm infants predicts necrotizing enterocolitis. *Gut*. 2021;70(12):2273–2282. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322771>.
71. Ghasemian A, Mobarez AM, Peerayeh SN, Bezmin Abadi AT. The association of surface adhesin genes and the biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates. *New Microbes New Infect*. 2018;27:36–39. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2018.07.001>.
72. Remya PA, Shanthi M, Sekar U. Characterisation of virulence genes associated with pathogenicity in *Klebsiella pneumoniae*. *Indian J Med Microbiol*. 2019;37(2):210–218. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_19_157.
73. Григорова ЕВ, Рычкова ЛВ, Иванова ЕИ, Немченко УМ, Савелькаева МВ. Детекция генетических детерминант патогенности у штаммов *Klebsiella* spp., выделенных из кишечного биотопа детей с функциональными гастроинтестинальными расстройствами. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):60–65. <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.9>.
74. Grigorova EV, Rychkova LV, Ivanova EI, Nemchenko UM, Savelkaeva MV. Detection of genetic determinants of pathogenicity of strains of *Klebsiella* spp. isolated from the intestinal biotope of children with functional gastrointestinal disorders. *Acta Biomedica Scientifica*. 2018;3(5):60–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.29413/ABS.2018-3.5.9>.
75. Aziz SN, Al-Kadmy IMS, Rheima AM, Al-Sallami KJ, Abd Ellah NH, El-Saber Batiha G et al. Binary CuO/CuO nanoparticles inhibit biofilm formation and reduce the expression of papC and fimH genes in multidrug-resistant *Klebsiella oxytoca*. *Mol Biol Rep*. 2023;50(7):5969–5976. <https://doi.org/10.1007/s11033-023-08447-9>.
76. Kumar A, Yang T, Chakravorty S, Majumdar A, Nairn BL, Six DA et al. Fluorescent sensors of siderophores produced by bacterial pathogens. *J Biol Chem*. 2022;298(3):101651. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101651>.
77. Russo TA, Olson R, MacDonald U, Beanan J, Davidson BA. Aerobactin, but not yersiniabactin, salmochelin, or enterobactin, enables the growth/survival of hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae* ex vivo and in vivo. *Infect Immun*. 2015;83(8):3325–3333. <https://doi.org/10.1128/IAI.00430-15>.
78. Kumar A, Chakravorty S, Yang T, Russo TA, Newton SM, Klebba PE. Siderophore-mediated iron acquisition by *Klebsiella pneumoniae*. *J Bacteriol*. 2024;206(5):e0002424. <https://doi.org/10.1128/jb.00024-24>.
79. Russo TA, Olson R, Macdonald U, Metzger D, Maltese LM, Drake EJ, Gulick AM. Aerobactin mediates virulence and accounts for increased siderophore production under iron-limiting conditions by hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Immun*. 2014;82(6):2356–2367. <https://doi.org/10.1128/IAI.01667-13>.
80. Palacios M, Broberg CA, Walker KA, Miller VL. A Serendipitous Mutation Reveals the Severe Virulence Defect of a *Klebsiella pneumoniae* *fepB* Mutant. *mSphere*. 2017;2(4):e00341-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00341-17>.
81. Soujanya BR, Banashankari GS. Phenotypic Detection of Virulence Factors of Uropathogenic Enterobacteriaceae. *J Pure Appl Microbiol*. 2023;17(2):931–941. <https://doi.org/10.22207/JPAM.17.2.22>.
82. Ахтариева АА, Долгушин ИИ, Габидуллин ЗГ, Габидуллин ЮЗ, Камалова АА, Ахмадеев РМ. Влияние термолabileного энтеротоксина Enterobacter cloacae на иммунную систему мышей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009;86(6):98–104. Режим доступа: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13382>.
83. Akhtarieva AA, Dolgushin IZ, Gabdullin ZG, Gabdullin IZ, Kamalova AA, Akhmadeev RM. Effect of Enterobacter cloacae thermolabile enterotoxin on immune system of mice. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2009;86(6):98–104. (In Russ.) Available at: <https://microbiol.crie.ru/jour/article/view/13382>.

82. Yang J, Long H, Hu Y, Feng Y, McNally A, Zong Z. *Klebsiella oxytoca* Complex: Update on Taxonomy, Antimicrobial Resistance, and Virulence. *Clin Microbiol Rev.* 2022;35(1):e00006-21. <https://doi.org/10.1128/CMR.00006-21>.
83. Russo TA, Olson R, Fang CT, Stoesser N, Miller M, MacDonald U et al. Identification of Biomarkers for Differentiation of Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* from Classical *K. pneumoniae*. *J Clin Microbiol.* 2018;56(9):e00776-18. <https://doi.org/10.1128/JCM.00776-18>.
84. Pandey R, Mishra SK, Shrestha A. Characterisation of ESKAPE Pathogens with Special Reference to Multidrug Resistance and Biofilm Production in a Nepalese Hospital. *Infect Drug Resist.* 2021;14:2201–2212. <https://doi.org/10.2147/IDR.S306688>.
85. Merhi G, Amayri S, Bitar I, Araj GF, Tokajian S. Whole Genome-Based Characterization of Multidrug Resistant Enterobacter and Klebsiella aerogenes Isolates from Lebanon. *Microbiol Spectr.* 2023;11(1):e0291722. <https://doi.org/10.1128/spectrum.02917-22>.
86. Tang L, Wang H, Cao K, Li Y, Li T, Huang Y, Xu Y. Epidemiological Features and Impact of High Glucose Level on Virulence Gene Expression and Serum Resistance of *Klebsiella pneumoniae* Causing Liver Abscess in Diabetic Patients. *Infect Drug Resist.* 2023;16:1221–1230. <https://doi.org/10.2147/IDR.S391349>.
87. Soria-Bustos J, Ares MA, Gómez-Aladpa CA, González-Y-Merchand JA, Girón JA, De la Cruz MA. Two Type VI Secretion Systems of *Enterobacter cloacae* Are Required for Bacterial Competition, Cell Adherence, and Intestinal Colonization. *Front Microbiol.* 2020;11:560488. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.560488>.
88. Schroll C, Barken KB, Krogfelt KA, Struve C. Role of type 1 and type 3 fimbriae in *Klebsiella pneumoniae* biofilm formation. *BMC Microbiol.* 2010;10:179. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-179>.
89. Mavroidi A, Gartzonika K, Spanakis N, Froukale E, Kittas C, Vroni G, Tsakris A. Comprehensive Analysis of Virulence Determinants and Genomic Islands of bla_{NDM-1}-Producing *Enterobacter hormaechei* Clinical Isolates from Greece. *Antibiotics.* 2023;12(10):1549. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12101549>.
90. De Maayer P, Pillay T, Coutinho TA. Flagella by numbers: comparative genomic analysis of the supernumerary flagellar systems among the Enterobacterales. *BMC Genomics.* 2020;21(1):670. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-07085-w>.
91. Mishra M, Panda S, Barik S, Sarkar A, Singh DV, Mohapatra H. Antibiotic Resistance Profile, Outer Membrane Proteins, Virulence Factors and Genome Sequence Analysis Reveal Clinical Isolates of *Enterobacter* Are Potential Pathogens Compared to Environmental Isolates. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:54. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00054>.
92. Buffet A, Rocha EPC, Rendueles O. Nutrient conditions are primary drivers of bacterial capsule maintenance in *Klebsiella*. *Proc Biol Sci.* 2021;288(1946):20202876. <https://doi.org/10.1098/rspb.2020.2876>.
93. Regueiro V, Campos MA, Pons J, Albertí S, Bengoechea JA. The uptake of a *Klebsiella pneumoniae* capsule polysaccharide mutant triggers an inflammatory response by human airway epithelial cells. *Microbiology.* 2006;152(Pt 2):555–566. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28285-0>.
94. Новикова ИЕ, Садеева ЗЗ, Алябьева НМ, Самойлова ЕА, Карасева ОВ, Янюшкина ОГ, Лазарева АВ. Антибиотикорезистентность и вирулентность карбапенем-устойчивых штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных у детей в реанимационных и хирургических отделениях. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2023;100(4):321–332. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-373>.
- Novikova IE, Sadeeva ZZ, Alyabieva NM, Samoylova EA, Karaseva OV, Yanyushkina OG, Lazareva AV. Antimicrobial resistance and virulence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from children in intensive care and surgical units. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2023;100(4):321–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-373>.
95. Ghasemian A, Mohabati Mobarez A, Najari Peerayeh S, Talebi Bezhmin Abadi A, Khodaparast S, Mahmood SS. Expression of adhesin genes and biofilm formation among *Klebsiella oxytoca* clinical isolates from patients with antibiotic-associated haemorrhagic colitis. *J Med Microbiol.* 2019;68(7):978–985. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000965>.
96. Шипицына ИВ, Осипова ЕВ, Розова ЛВ. Адгезивная способность клинических штаммов *Enterobacter cloacae*, выделенных из ран пациентов с хроническим остеомиелитом, и их чувствительность к антимикробным препаратам. *Новости хирургии.* 2017;25(3):273–278. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ynwvxh>. Shipytsyna IV, Osipova EV, Rozova LV. Adhesive potential of clinical strains of *Enterobacter cloacae* isolated from the wounds of patients with chronic osteomyelitis and their sensitivity to antimicrobial preparations. *Novosti Khirurgii.* 2017;25(3):273–278. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/ynwvxh>.
97. Краева ЛА, Кунилова ЕС, Бургасова ОА, Хамдулаева ГН, Данилова ЕМ, Беспалова ГИ. Значение факторов патогенности некоторых видов стрептококков и клебсиелл при определении их этиологической роли в развитии воспалительных процессов респираторного тракта. *Инфекция и иммунитет.* 2020;10(1):121–128. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIO-1339>. Kraeva LA, Kunilova ES, Burgasova OA, Hamdulaeva GN, Danilova EM, Bepalova GI. The importance of pathogenicity factors of some Streptococcus spp. and Klebsiella spp. in determining their etiological role in the inflammatory processes of the respiratory tract. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020;10(1):121–128. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-TIO-1339>.
98. Holden VI, Breen P, Houle S, Dozois CM, Bachman MA. *Klebsiella pneumoniae* Siderophores Induce Inflammation, Bacterial Dissemination, and HIF-1 α Stabilization during Pneumonia. *mBio.* 2016;7(5):e01397-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01397-16>.
99. Unterhauser K, Pörtl L, Schneditz G, Kienesberger S, Glabonjat RA, Kitsera M et al. *Klebsiella oxytoca* enterotoxins tilimycin and tilivalline have distinct host DNA-damaging and microtubule-stabilizing activities. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(9):3774–3783. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819154116>.
100. Pavaglio S, Ledala N, Rezaul K, Lin Q, Zhou Y, Provatas AA et al. Cytotoxin-producing *Klebsiella oxytoca* in the preterm gut and its association with necrotizing enterocolitis. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1321–1329. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1773743>.
101. Ledala N, Malik M, Rezaul K, Pavaglio S, Provatas A, Kiel A et al. Bacterial Indole as a Multifunctional Regulator of *Klebsiella oxytoca* Complex Enterotoxigenicity. *mBio.* 2022;13(1):e0375221. <https://doi.org/10.1128/mbio.03752-21>.
102. Захарова ЮВ, Леванова ЛА, Иванов ВИ, Быков АС, Афанасьев СС, Афанасьев МС, Караулов АВ. Энтеробактерии в кишечном микробиоценозе ВИЧ-инфицированных детей. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2019;96(5):40–46. <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-5-40-46>. Zakharova YuV, Levanova LA, Ivanov VI, Bykov AC, Afanasiev SS, Afanasiev MS, Karaulov AV. Enterobacteria in the intestinal microbiocenosis of HIV-infected children. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2019;96(5):40–46. (In Russ.) <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-5-40-46>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Д.А. Кокорев, А.В. Лямин

Написание текста – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина

Сбор и обработка материала – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, З.А. Янковая

Обзор литературы – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, Д.Ю. Константинов

Анализ материала – Д.А. Кокорев, Е.А. Стражина, Н.П. Кабанова, А.В. Лямин

Редактирование – Е.А. Стражина, З.А. Янковая

Утверждение окончательного варианта статьи – Д.А. Кокорев, Д.Ю. Константинов, А.В. Лямин

Contribution of authors:

Concept of the article – Daniil A. Kokorev, Artem V. Lyamin

Text development – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina

Collection and processing of material – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Zoya A. Yankovaya

Literature review – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Dmitrii Yu. Konstantinov

Material analysis – Daniil A. Kokorev, Ekaterina A. Strazhina, Natalya P. Kabanova, Artem V. Lyamin

Editing – Ekaterina A. Strazhina, Zoya A. Yankovaya

Approval of the final version of the article – Daniil A. Kokorev, Dmitrii Yu. Konstantinov, Artem V. Lyamin

Информация об авторах:

Кокорев Даниил Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории генетических технологий в микробиологии Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, ассистент кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>; d.a.kokorev@samsmu.ru

Стражина Екатерина Александровна, специалист лаборатории образовательных технологий в генетике, микробиологии и лабораторной диагностике Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0000-1954-9245>; e.a.strazhina@samsmu.ru

Кабанова Наталья Павловна, к.м.н., доцент, доцент кафедры педиатрии Института профессионального образования, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; заместитель главного врача по медицинской части, Самарская областная детская инфекционная больница; 443029, Россия, Самара, ул. Шверника, д. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9965-6568>; n.p.kabanova@samsmu.ru

Янковая Зоя Александровна, студент Института педиатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0009-3678-9465>; yurinovaz@bk.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, директор Института клинической медицины, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Лямин Артем Викторович, д.м.н., доцент, директор Научно-образовательного профессионального центра генетических и лабораторных технологий, профессор кафедры медицинской микробиологии и иммунологии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Information about the authors:

Daniil A. Kokorev, Junior Researcher of the Laboratory of Genetic Technologies in Microbiology, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Assistant Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9991-6750>; d.a.kokorev@samsmu.ru

Ekaterina A. Strazhina, Specialist of the Laboratory of Educational Technologies in Genetics, Microbiology and Laboratory Diagnostics, Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-1954-9245>; e.a.strazhina@samsmu.ru

Natalya P. Kabanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Professional Education, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; Deputy Chief Medical Officer, Samara Regional Children's Infectious Hospital; 1, Shvernika St., Samara, 443029, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9965-6568>; n.p.kabanova@samsmu.ru

Zoya A. Yankovaya, Student of the Institute of Pediatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0009-3678-9465>; yurinovaz@bk.ru

Dmitrii Yu. Konstantinov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Director of the Institute of Clinical Medicine, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8487>; d.u.konstantinov@samsmu.ru

Artem V. Lyamin, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Director of the Professional Center for Education and Research in Genetic and Laboratory Technologies, Professor of the Department of Medical Microbiology and Immunology, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>; a.v.lyamin@samsmu.ru

Диетическое лечение и нутритивная поддержка детей при недостаточности питания: методологические подходы (лекция)

А.Н. Завьялова✉, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

М.Н. Яковлева, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

И.А. Лисица, <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, ivan_lisitsa@mail.ru

В.П. Новикова, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

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

Резюме

В лекции представлены определения недостаточности питания – от исторических до современных трактовок. Проведено сравнение диагнозов, представленных в МКБ-10 и МКБ-11, а также рассмотрены общепринятые диагностические критерии недостаточности питания. Даны определения квашиоркора, алиментарного маразма, кахексии и саркопении как основных тяжелых проявлений данного состояния. Лечение пациентов с дефицитом массы тела представлено в зависимости от степени тяжести и стадии заболевания с использованием современных продуктов энтерального питания. Подробно изложены методологические подходы к лечению пациентов с квашиоркором, алиментарным маразмом и маразматическим квашиоркором. Представлены нормы потребностей в основных нутриентах, жидкости и энергии для детей разных возрастных групп, а также современные и исторические формулы персонализированного расчета энергоценности рациона. Для учета физиологических и патологических процессов в детском организме представлены коэффициенты пересчета основного обмена у ребенка. Описаны предпочтительные варианты пищевых белков, жиров и углеводов для детей с различной степенью нутритивного дефицита, в зависимости от особенностей их метаболизма. Дана классификация продуктов энтерального питания, а также варианты их применения в зависимости от тяжести нутритивного дефицита. Определены показания к проведению зондового питания – от использования временных питательных зондов до установки гастростомы. С патофизиологических позиций объяснены сроки перехода от питательного оро- или назогастрального зонда к гастростомии, а также рассмотрены возможные осложнения, возникающие при длительном стоянии питательного зонда. Лечение тяжелого нутритивного дефицита представлено отдельно для пациентов с квашиоркором, алиментарным маразмом и маразматическим квашиоркором. Современные подходы к лечению квашиоркора в последние годы претерпели изменения. Отмечен переход к использованию парентерального питания, обоснованы причины необходимости его применения, а также рассмотрены варианты продуктов для парентерального питания.

Ключевые слова: недостаточность питания, квашиоркор, алиментарный маразм, МКБ-11, энтеральное питание, методология лечения

Для цитирования: Завьялова АН, Яковлева МН, Лисица ИА, Новикова ВП. Диетическое лечение и нутритивная поддержка детей при недостаточности питания: методологические подходы (лекция). *Медицинский совет*. 2025;19(19):166–182. <https://doi.org/10.21518/ms2025-487>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dietary treatment and nutritional support for children with malnutrition: Methodological approaches (lecture)

Anna N. Zavyalova✉, <https://orcid.org/0000-0002-9532-9698>, anzavjalova@mail.ru

Milena N. Yakovleva, <https://orcid.org/0000-0001-8986-7599>, milena-yakovleva@bk.ru

Ivan A. Lisitsa, <https://orcid.org/0000-0003-3501-9660>, ivan_lisitsa@mail.ru

Valeriya P. Novikova, <https://orcid.org/0000-0002-0992-1709>, novikova-vp@mail.ru

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

Abstract

The lecture presents definitions of malnutrition from historical to modern concepts. A comparison was made of the diagnoses presented in ICD-10 and ICD-11, as well as generally accepted diagnostic criteria for malnutrition. Definitions are given of kwashiorkor, alimentary marasmus, cachexia and sarcopenia as the main severe manifestations of malnutrition. Treatment of patients with malnutrition is presented depending on the severity stage, using modern formula of enteral nutrition. Methodological approaches to the treatment of patients with kwashiorkor, alimentary marasmus and marasmatic kwashiorkor are presented in detail. The standards of needs for essential nutrients, liquids and energy for children of different age groups are presented, as well as modern and historical formulas for personalized calculation of the energy value of the diet. The coef-

ficients of conversion of the basal metabolic rate in children are presented taking into account physiological and pathological processes. Preferred options for dietary proteins, fats and carbohydrates are described for children with varying degrees of nutritional deficiency depending on their metabolism in the body. A classification of enteral nutrition products is given, as well as options for their use depending on the severity of nutritional deficiency. Indications for tube feeding have been determined: from the use of temporary feeding tubes to gastrostomy. The timing of the transition from an oro- or nasogastric feeding tube to the installation of a gastrostomy, and possible complications of prolonged use of a feeding tube are explained from a pathophysiological standpoint. Treatment of severe nutritional deficiency is presented separately for patients with kwashiorkor, alimentary marasmus and marasmatic kwashiorkor. Modern approaches to the treatment of kwashiorkor have changed in recent years. The transition to parenteral nutrition, causes and options for parenteral nutrition products have been identified.

Keywords: malnutrition, kwashiorkor, alimentary marasmus, ICD-11, enteral nutrition, treatment methodology

For citation: Zavyalova AN, Yakovleva MN, Lisitsa IA, Novikova VP. Dietary treatment and nutritional support for children with malnutrition: Methodological approaches (lecture). *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):166–182. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-487>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В медицинской литературе и документации долгое время существовали термины «гипотрофия», «гипостатура», «паратрофия» для определения статуса питания ребенка раннего возраста [1]. Однако, характеризуя нутритивный статус ребенка, эти термины не согласуются с терминологией Международного классификатора болезней (МКБ-10)¹. Клинических рекомендаций по белково-энергетической недостаточности (БЭН) у детей нет, тогда как для взрослых таковые имеются [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предлагает использовать термин «недостаточность питания», который является более емким, чем «гипотрофия» или «белково-энергетическая недостаточность». Термин «недостаточность питания» фигурирует в МКБ-11.

В то же время на сайте ВОЗ рассматривается понятие «мальнутриция» (malnutrition), которое охватывает любые изменения нутритивного статуса питания, включая как дефицит, так и избыток массы тела². При этом неполноценное питание относится к недостаткам или избыткам в потреблении питательных веществ, дисбалансу основных питательных веществ или нарушению их метаболизма. Двойное бремя неполноценного питания проявляется как в недостаточной массе тела, так и в избыточной массе и ожирении, а также в неинфекционных заболеваниях, связанных с питанием.

По данным Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, структура нарушений питания у детей включает³:

- неравномерное развитие,
- дефицит массы тела относительно возраста,
- низкий рост относительно возраста,

- низкую массу тела относительно роста или кахексию,
- дефицит микронутриентов,
- избыточную массу тела (рис. 1).

У детей эти состояния носят более острый характер или принимают хроническое течение, как, например, низкорослость или кахексия.

С современных позиций недостаточность питания (НП) определяется как дисбаланс между потребностью в пищевых веществах и их поступлением в организм ребенка, следствием чего является накопительный дефицит энергии, белка и микронутриентов и, как результат, нарушение роста и развития ребенка, а также неблагоприятный исход ряда заболеваний [3–5].

НП приводит к снижению темпа набора веса, отсутствию прибавки или потере массы тела. Для младенцев, находящихся в процессе непрерывного роста, снижение темпа прибавки, а тем более ее отсутствие, эквивалентно потере массы тела [5]. Задержке роста и развития способствует не только длительный дефицит основных нутриентов и энергии, но и недостаток микроэлементов в рационе, например, кальция [6].

Педиатры России, а также эксперты ассоциаций клинического питания и метаболизма придерживаются иного подхода к диагностике НП, предложенного в «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» [5, 6]. Согласно данной концепции, при z-score в интервале от -1,0 до -1,9 принято говорить о легкой НП (mild undernutrition); в интервале от -2,0 до -2,9 – об умеренной НП (moderate undernutrition); при z-score ниже -3,0 диагностируют тяжелую НП (severely undernutrition). В разработанных ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ методических рекомендациях предложено называть нутритивный статус при z-score в интервале от -1,0 до -1,9 пониженным питанием, а ниже -2,0 – НП⁴ [5, 7–9].

Тяжелая острая НП развивается в результате недостаточного потребления белков и энергии. Может проявляться в виде квашиоркора (отечная форма) или маразма (безотечная форма) [10].

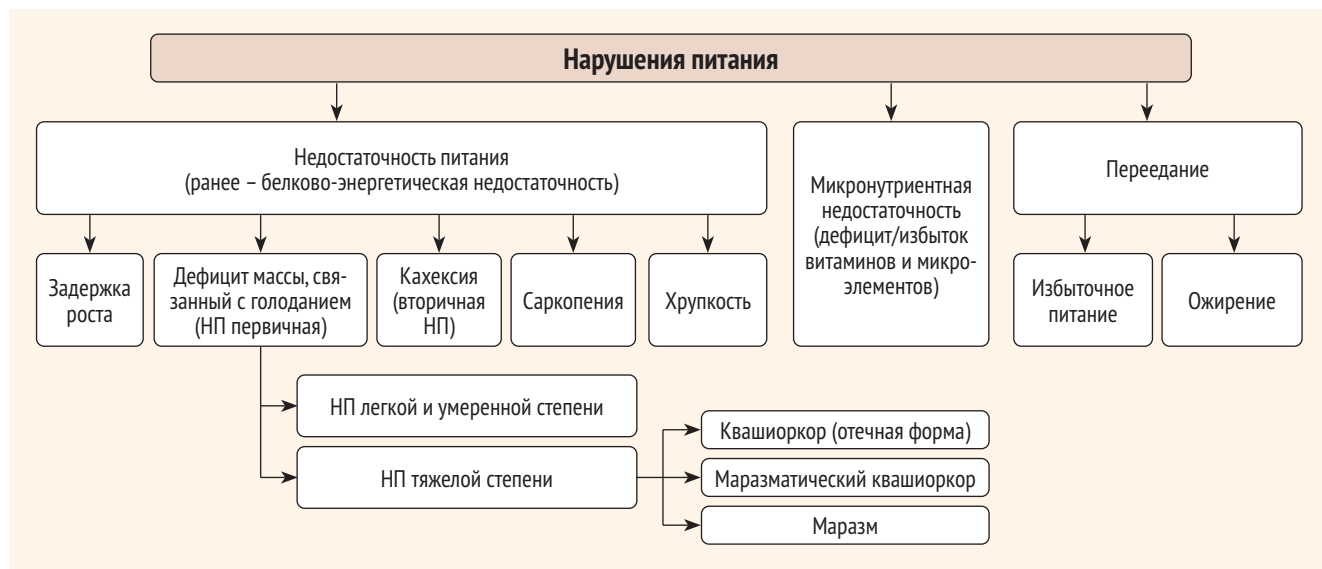
¹ Классы МКБ-10 / E00-E90 Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (E00-E90). Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=3001>.

² ВОЗ выпустила новое руководство по лечению детей с тяжелой острой недостаточностью питания. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-11-2013-who-issues-new-guidance-for-treating-children-with-severe-acute-malnutrition>; Более трети стран с низким и средним уровнем дохода одновременно сталкиваются с двумя формами неполноценного питания. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/16-12-2019-more-than-one-in-three-low-and-middle-income-countries-face-both-extremes-of-malnutrition>; Malnutrition. Available at: https://www.who.int/health-topics/malnutrition#tab=tab_1; Double burden of malnutrition. Available at: <https://www.who.int/multi-media/details/double-burden-of-malnutrition>.

³ Double burden of malnutrition. Available at: <https://www.who.int/multi-media/details/double-burden-of-malnutrition>.

⁴ Курс обучения по оценке роста ребенка. Нормы роста детей, разработанные ВОЗ. 2008. Режим доступа: <https://whodc.mednet.ru/ru/osnovnye-publikaczii/zdorove-materi-i-rebenka/zdorove-detej/1822.html>.

● **Рисунок 1.** Схема нарушений питания
 ● **Figure 1.** Diagram of nutritional disorders



НП – недостаточность питания.

Квашиоркор (E40) – тяжелое проявление именно БЭН. Он развивается при некачественном питании с высоким содержанием углеводов и низким содержанием белка, при этом общее потребление энергии у ребенка может оставаться достаточным. Тяжелая белковая недостаточность приводит к характерным двусторонним отекам стоп и асциту [10].

Маразм (E41) – тяжелое проявление НП, развивающееся при общем дефиците калорий. Характеризуется потерей жировой ткани и мышц. У ребенка может проявляться низкими значениями массы тела относительно роста, которая может быть ниже среднего для возраста или пола более чем на 3 стандартных отклонения [11, 12].

При маразматическом квашиоркоре (E42) у ребенка с маразмом может развиваться ямочный отек из-за белковой недостаточности [12].

Хроническая НП в детской практике проявляется задержкой роста, обусловленной БЭН, и характеризуется снижением линейного роста (длины/роста) по сравнению со средним показателем для данного возраста (E45) [1, 7, 8, 13]. Тяжелые случаи хронической вторичной НП могут проявляться кахексией или саркопенией [14, 15].

Кахексия – истощение жировой и скелетно-мышечной массы тела. Это состояние считается критическим (или называется «точкой невозврата») для пациентов с хронической потерей массы тела [12, 14]. В детской практике встречается наиболее часто при истощении на фоне органических заболеваний головного мозга, тяжелых инфекций, нейроинфекций, опухолей [12, 16].

Саркопения на фоне НП – истощение скелетно-мышечной массы при сохранении или увеличении жировой массы с преобладанием жировой массы тела над активной клеточной и безжировой массой в компонентном составе тела [15, 17]. В детской практике наиболее часто встречается среди пациентов с ДЦП [18, 19]. В ряде случаев саркопения носит обратимый характер и поддается коррекции [15, 18].

В обсуждаемой в настоящее время МКБ-11 термин «белково-энергетическая недостаточность» заменен на «недостаточность питания» (undernutrition), входит в 5-й класс «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» в раздел «Алиментарные заболевания»⁵.

НП – состояние, при котором потребность организма в питательных веществах не удовлетворяется вследствие недоедания или нарушения всасывания. Данное состояние возникает из-за ограничения доступа к пище или как следствие заболевания. НП обычно связана с дефицитом потребления энергии, однако может также отражать дефицит специфических нутриентов. Может быть острой или хронической.

Диагноз включает 1 позицию: недостаточное питание.

Диагноз исключает 4 позиции: синдром мальабсорбции (DA96.0), нервная анорексия (6B80), истощающая болезнь (1C62.3), голодание (NF07.0).

Диагноз содержит 27 уточняющих патологий:

1. 5B50 – Дефицит веса у младенцев, детей и подростков.
2. 5B51 – Дефицит массы тела у младенцев, детей и подростков.
3. 5B52 – Острая белково-энергетическая недостаточность у младенцев, детей и подростков.
4. 5B53 – Задержка роста у младенцев, детей и подростков.
5. 5B54 – Дефицит массы тела у взрослых.
6. 5B55 – Недостаточность витамина А: содержит 9 уточняющих диагнозов, включая гиповитаминоз А.
7. 5B56 – Недостаточность витамина С: содержит 3 уточняющих диагноза.
8. 5B57 – Недостаточность витамина Д: содержит 4 уточняющих диагноза.

⁵ МКБ-11. Недостаточность питания. Режим доступа: <https://mkb11.online/104493>; МКБ-11. Международная классификация болезней 11 пересмотра. Глобальный стандарт для диагностической информации о здоровье. Режим доступа: <https://icd.who.int/ru>.

9. 5B58 – Недостаточность витамина Е: содержит 1 уточняющий диагноз.

10. 5B59 – Недостаточность витамина К: содержит 1 уточняющий диагноз.

11. 5B5A – Недостаточность витамина В1: содержит 4 уточняющих диагноза.

12. 5B5B – Недостаточность витамина В2: содержит 1 уточняющий диагноз, включая дефицит рибофлавина.

13. 5B5C – Недостаточность витамина В3: содержит 2 уточняющих диагноза, включая дефицит ниацина.

14. 5B5D – Дефицит витамина В6: содержит 1 уточняющий диагноз. Исключено: пиридоксин-зависимая сидеробластная анемия, не классифицированная в других рубриках (3A72.1).

15. 5B5E – Дефицит фолиевой кислоты.

16. 5B5F – Дефицит витамина В12: содержит 4 уточняющих диагноза, включая дефицит кобаламинов, дефицит цианокобаламина.

17. 5B5G – Дефицит биотина.

18. 5B5H – Дефицит пантотеновой кислоты.

19. 5B5J – Дефицит холина.

20. 5B5K – Недостаточность микроэлементов: содержит 16 уточняющих диагнозов. Исключено: нарушение всасывания и транспорта минералов (5C64).

21. Последствия недостаточности питания или недостаточности некоторых уточненных питательных веществ: содержит 6 уточняющих диагнозов.

22. 5B70 – Дефицит незаменимых жирных кислот.

23. 5B71 – Дефицит белка.

24. JA64 – Нарушения питания во время беременности.

25. KA20.2 – Внутриутробные нарушения питания плода без упоминания «малый для гестационного возраста». Исключено: недостаточное питание плода с упоминанием о «маловесности» для гестационного возраста (KA21), недостаточное питание плода с упоминанием о «малом размере для гестационного возраста» (KA20.0).

26. 5B7Y – Другая уточненная недостаточность питания.

27. 5B7Z – Недостаточность питания, неуточненная.

В раздел «Алиментарные заболевания» класса «Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ» помимо НП входят также:

■ Избыточная масса тела, ожирение или специфическая избыточность нутриентов: содержит 4 уточняющих диагноза.

■ Алиментарные или токсические поражения нервной системы: содержит 7 уточняющих диагнозов.

■ 5C3Y – Другие уточненные алиментарные заболевания.

■ 5C3Z – Алиментарные заболевания, неуточненные⁶.

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ДЕТЕЙ [12, 20]

В первую очередь терапия НП направлена на устранение причины развития первичной или вторичной НП. При вторичной НП это лечение основного заболевания. В обоих случаях подбирается адекватная диетотерапия

с учетом возрастных особенностей и заболевания, приведшего к НП. Для коррекции важно, острый процесс или хронический. В любом случае необходимо обеспечить ребенка основными нутриентами при адекватном энергетическом обеспечении, учитывая толерантность к вводимым продуктам и возрастные потребности. Дотации витаминов и минералами применяются с учетом возрастных потребностей, если не выявлено более глубокого дефицита. В дальнейшем увеличение энергоценности и пищевой плотности рациона должно быть постепенным. Реабилитационные мероприятия включают:

1. Организацию правильного, соответствующего биологическому возрасту режима и ухода.

2. Массаж и посильные физические упражнения, лечебную физкультуру.

3. Стимуляцию иммунитета, заместительную ферментотерапию (панкреатин).

4. Лечение сопутствующих заболеваний.

5. Коррекцию витаминно-минерального дефицита.

6. Коррекцию микробиома [11].

Лечение детей с НП различается в зависимости от возрастной группы, формы и тяжести заболевания. Большинство информации по лечению НП и БЭН касается детей первого года жизни [5], тогда как для детей старших возрастных групп такие данные практически отсутствуют [1]. Ранее существовало мнение о необходимости голодной паузы перед началом кормления⁷ [21] с последующим определением толерантности к основным ингредиентам, учитывая вывод детей из состояния БЭН натуральными продуктами [22, 23]. Диетотерапия НП стала проще с развитием пищевых технологий, появлением новых лечебных безлактозных смесей с особыми жирами – среднецепочечными триглицеридами [24–26], обогащенными витаминно-минеральными модулями. Несмотря на то что за последние 15 лет подходы к терапии НП постоянно менялись, основой лечения остается нутритивная поддержка.

ОСОБЕННОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ

Нутритивная поддержка – это комплексное применение лечебного питания с использованием энтерального и парентерального путей введения с целью обеспечения организма всеми необходимыми питательными веществами (макро- и микронутриентами) [27–29], снижения риска развития НП и своевременной коррекции выявленных нарушений [27–29]. Нутритивная поддержка детей с НП включает комплекс последовательных действий вне зависимости от состояния тяжести [30, 31]. В первую очередь необходимо рассчитать энергетические потребности пациента и определить, какую долю из них он может получить за счет натуральных продуктов [30, 31]. Параллельно проводят диагностику толерантности к цельному пищевому белку, жирам и углеводам и подбирают композиции блюд из натуральных продуктов и искусственных лечебных смесей.

⁶ МКБ-11. Недостаточность питания. Режим доступа: <https://mkb11.online/104493>; МКБ-11. Международная классификация болезней 11 пересмотра. Глобальный стандарт для диагностической информации о здоровье. Режим доступа: <https://icd.who.int/ru>.

⁷ ВОЗ выпустила новое руководство по лечению детей с тяжелой острой недостаточностью питания. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-11-2013-who-issues-new-guidance-for-treating-children-with-severe-malnutrition>.

Распределяют по времени и частоте приемы пищи и лечебных смесей, а также выбирают способы кормления. При стабильном наборе массы тела корректируют количество искусственного питания и натуральных продуктов, определяют временные рамки для дотаций искусственными смесями. Необходим контроль нутритивного статуса в динамике [30–32].

Расчет энергетических потребностей

Рассчитывать энергетическую потребность можно индивидуально по ниже предложенным формулам или руководствоваться методическими рекомендациями 2021 г. (табл. 1, 2). Для детей с первичной НП легкой степени подойдут готовые расчеты по основным ингредиентам и калориям, предложенные в методических рекомендациях [13].

Рассчитывать энергетическую потребность детям с *любой степенью НП* необходимо на *фактическую массу тела* с увеличением энергоценности рациона на 20, 25, 30% и регулярным пересчетом по мере увеличения массы тела. Для персонификации расчетов используют формулы ВОЗ⁸ или Schofield [13, 33, 34].

Для пациентов старше 12 лет можно использовать формулу Харриса – Бенедикта 1919 г. (табл. 3) [28, 31].

После определения энергии основного обмена необходимо рассчитать действительный расход энергии (табл. 4):

$$ДРЕ = ЭОО \times ФА \times ТФ \times ФУ \times ФР,$$

где ДРЕ – действительный расход энергии; ЭОО – энергия основного обмена; ФА – фактор активности; ТФ – температурный фактор; ФУ – фактор увечья; ФР – фактор роста.

У детей с возрастом отношение энергии основного обмена к массе тела постепенно снижается до наступления полового созревания. Максимальная потребность в энергии в подростковом возрасте обусловлена быстрым ростом. В период новорожденности 35% потребляемой с пищей энергии тратится на рост, к году снижается до 3%, в периоды скачков роста возрастает до 4% [33, 34].

⁸ Energy and protein requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1985. Available at: <https://www.fao.org/4/a040e/aa040e00.htm>.

Физиологические потребности в энергии для детей составляют 110–115 ккал/кг массы тела для детей до 1 года и от 1 300 до 2 900 ккал/сут (с увеличением возраста) для детей старше 1 года при адекватном уровне физической активности [13].

В зарубежной литературе представлена таблица энергетических потребностей здоровых детей в зависимости от возраста и пола (табл. 5) [34, 35].

В случае использования инструментальных методов диагностики нутритивного статуса (непрямая калориметрия) и/или компонентного состава тела (биоимпедансометрия) информацию об основном обмене пациента можно получить из автоматизированного заключения [36]. В компьютерную программу к аппарату заложены общепринятые формулы расчета энергии основного обмена с учетом возраста и массы тела обследуемого [36]. В этом случае полученную цифру энергии основного обмена необходимо увеличить только на коэффициенты активности и патологических состояний.

После расчета действительного расхода энергии необходимо рассчитать потребности в основных нутриентах – белках, жирах и углеводах. Для детей первого года жизни расчет осуществляется на каждый килограмм массы тела в зависимости от возраста [5]. Для детей старших возрастных групп – индивидуально в зависимости от патогенеза НП. При расчете действительного расхода энергии у детей с первичной НП умеренной степени пользуются методическими рекомендациями 2021 г. [13]. Для детей с тяжелой степенью НП расчет осуществляют индивидуально в соответствии с биологическим возрастом и обязательным определением толерантности [5].

Детям с вторичной НП в зависимости от патологии проводят индивидуальный расчет по основным нутриентам: белкам, жирам и углеводам [5]. В последующем определяют качество каждого из них. В отдельных случаях коррекцию микронутриентов проводят индивидуально.

Потребность в белке – эволюционно сложившаяся доминанта в питании человека, обусловленная

● **Таблица 1.** Формулы для расчета энергии основного обмена по общепринятым эмпирическим формулам, ккал/сут

● **Table 1.** Formulas for calculating the energy of the basal metabolism according to generally accepted empirical formulas, kcal/day

Возраст, лет	Мальчики		Девочки	
	Формула ВОЗ	Формула Schofield	Формула ВОЗ	Формула Schofield
0–3	$60,9 \times M - 54$	$59,5 \times M - 30,3$	$61 \times M - 51$	$58,3 \times M - 31,1$
3–10	$22,7 \times M + 495$	$22,7 \times M + 504$	$22,5 \times M + 499$	$20,3 \times M + 486$
10–18	$17,5 \times M + 651$	$13,4 \times M + 692$	$12,2 \times M + 746$	$17,7 \times M + 658$

● **Таблица 2.** Формулы Schofield для расчета базовой энергетической потребности с учетом роста ребенка, ккал/сут [32–34]

● **Table 2.** Schofield formulas for calculating the energy of the basal metabolism taking into account the child's growth, kcal/day [32–34]

Возраст, лет	Мальчики	Девочки
До 3	$(0,167 \times \text{Масса тела (кг)}) + (1516,7 \times \text{Рост (м)}) - 617,3$	$(16,2 \times \text{Масса тела (кг)}) + (1022,7 \times \text{Рост (м)}) - 413,3$
3–10	$(19,6 \times \text{Масса тела (кг)}) + (130,2 \times \text{Рост (м)}) + 414,7$	$(17 \times \text{Масса тела (кг)}) + (161,7 \times \text{Рост (м)}) + 371,0$
10–18	$(16,2 \times \text{Масса тела (кг)}) + (137,1 \times \text{Рост (м)}) + 515,3$	$(8,4 \times \text{Масса тела (кг)}) + (465,4 \times \text{Рост (м)}) + 200$

● **Таблица 3.** Формулы для расчета базовой энергетической потребности для детей старше 12 лет Харриса – Бенедикта

● **Table 3.** Formulas for calculating the energy of the basal metabolism (EBM) for children over 12 years of age by Harris–Benedict

Пол	Формула
Женский	$655,1 + (9,56 \times \text{Масса тела (кг)}) + (1,850 \times \text{Рост (см)}) - (4,676 \times \text{Возраст})$
Мужской	$66,5 + (13,75 \times \text{Масса тела (кг)}) + (5,003 \times \text{Рост (см)}) - (6,775 \times \text{Возраст})$

● **Таблица 4.** Расчетные коэффициенты активности и патологических состояний [28, 31, 33, 34]

● **Table 4.** Calculated coefficients of activity and pathological conditions [28, 31, 33, 34]

Факторы	Дети: возраст и тяжесть факторов	Коэффициенты активности для здоровых детей
Фактор активности здоровых детей [18]	1–3 года	1,4 (одинаковая активность для возрастной группы)
	>3 – <10 лет	1,4 (малоактивный ребенок)
		1,6 (активный ребенок)
		1,8 (очень активный ребенок)
	10–18 лет	1,6 (малоактивный ребенок)
		1,8 (средняя активность)
		2,0 (высокая активность)
Фактор активности	Тяжесть фактора пациента	Коэффициенты активности для пациентов
	• Постельный режим	1,1
	• Палатный режим	1,2
	• Общий режим	1,3
Температурный фактор	• t тела 38 °C	1,1
	• t тела 39 °C	1,2
	• t тела 40 °C	1,3
	• t тела 41 °C	1,4
Фактор увечья	• Операция нетяжелая	1,1
	• Переломы костей	1,2
	• Операция тяжелая	1,3
	• Перитонит	1,4
	• Сепсис	1,5
	• Множественные травмы	1,6
Фактор роста [19]	Интенсивность процессов роста (снижается по мере взросления)	1,5
		1,4
		1,3
		1,2
		1,1
		1,0
		0,8

необходимостью обеспечивать оптимальный физиологический уровень поступления незаменимых аминокислот. У детей потребности в белке на единицу массы тела для роста выше, чем у взрослого здорового человека (табл. 6). Качество белка определяется наличием в нем

● **Таблица 5.** Общие энергетические потребности здоровых детей [34, 35]

● **Table 5.** General energy requirements of healthy children [34, 35]

Возраст, лет	Мальчики, ккал/кг/сут	Девочки, ккал/кг/сут
1–2	82,4	80,1
2–3	83,6	80,6
3–4	79,7	76,5
4–5	76,8	73,9
5–6	74,5	71,5
6–7	72,5	69,3
7–8	70,5	66,7
8–9	68,5	63,8
9–10	66,6	60,8
10–11	64,6	57,8
11–12	62,4	54,8
12–13	60,2	52,0
13–14	57,9	49,3
14–15	55,7	47,0
15–16	53,4	45,3
16–17	51,6	44,4
17–18	50,3	44,1

полного набора незаменимых аминокислот в определенном соотношении как между собой, так и с заменимыми аминокислотами [13].

Качество употребляемого белка имеет значение во все возрастные периоды. Белки животного происхождения обладают более высокой пищевой ценностью и усваиваются организмом на 93–96% [13]. Исследования питательных смесей с использованием меченого белка показали, что 39% потребленного белка используется для метаболизма белков клеток кишечника [37]. Ценность белков определяется содержанием в продукте незаменимой аминокислоты – лизина. Коэффициенты идеального белка рассчитаны на основе средней потребности в лизине – 54,5 мг/г белка: для детей до шести лет – 57 мг/г, а для детей до года – 52 мг/г белка. Усвояемость белка была принята равной 80% для всех злаков и проса (пшеница) и 90% – для пшеницы [37]. Необходимо отметить, что каждая аминокислота имеет и фармакологический эффект. Спектр незаменимых аминокислот у детей шире, чем у взрослых. При энтеральном питании (ЭП) у детей отмечаются более высокие потребности в белке. По сравнению с парентеральным питанием (ПП) при энтеральном введении потребность выше: в лизине – на 28%, в метионине – на 31%, в группе разветвленных аминокислот – на 44%, в треонине – на 55%. Усвоение 30–40% лизина и фенилаланина происходит в кишечнике энтероцитами, причем 46% лизина извлекается из рециркуляции и используется для секреции

● **Таблица 6.** Потребности в белке [13]

● **Table 6.** Protein requirements [13]

Возраст	г/кг массы тела	г/сут	Доля белков животного происхождения, %
0–3 мес.	2,2	–	100%
4–6 мес.	2,6	–	90%
7–11 мес.	2,9	–	75%
1–2 года	–	39	60–65%
3–6 лет	–	54	60–65%
7–10 лет	–	63	50–60%
11–14 лет	–	Д – 69 / М – 75	50–60%
15–17 лет	–	Д – 75 / М – 87	50–60%

Примечание. Д – девочки; М – мальчики.

кишечных белков. Метаболизм ряда незаменимых аминокислот вне кишечника затруднителен, что наблюдается при ПП [37].

Для детей, переносящих инфекцию, рекомендовано увеличение содержания белка в рационе на 20%, но метаболическая адаптация к высокому уровню белка остается недостаточно изученной и может быть сниженной [38]. В то же время ВОЗ предлагает разделить потребности в белке на необходимые (или минимальные) и дополнительные, обеспечивающие рост и восполнение потерь (*табл. 7*) [35]. Эти данные необходимы для расчета потребления пищевого белка у детей с его ограничением (при наследственных заболеваниях обмена веществ, хронической болезни почек в продвинутых стадиях и циррозе печени).

В диетической коррекции используется протеиново-энергетический индекс (ПЭИ), который необходимо соблюдать для правильного набора массы тела, в частности компонентов тела. ВОЗ предлагает ПЭИ в пределах 8,9–12% (*табл. 8*), а для детей с БЭН он может быть увеличен до 15% [35]. Достижение столь высокого ПЭИ возможно при включении модульного ЭП без включения жиров или углеводов, т. е. протеиновых модулей. Питание с ПЭИ 4,5–6% может приводить к накоплению жировой массы.

Более высокие потребности в белке у детей с воспалительными процессами [35].

Потребности в жирах определяются их функцией в организме: использование в качестве структурных компонентов биологических мембран и запасного энергетического материала. Жир, синтезированный организмом и поступающий с пищей, депонируется в жировой ткани и по мере необходимости используется для пластических и энергетических потребностей организма (*табл. 9*) [13].

Жирные кислоты и липиды составляют основу наружной мембраны любой клетки. По числу атомов в цепи жирные кислоты делят на короткоцепочечные (КЦТ), среднецепочечные (СЦТ) и длинноцепочечные (ДЦТ). ДЦТ – основа повседневного питания человека. Длина углеродной цепи влияет не только на температуру плавления насыщенных жиров, но и на полярные свойства, определяющие растворимость в воде. Для усвоения организмом

● **Таблица 7.** Потребности в белке у детей первого года жизни на искусственном вскармливании и у детей старшего возраста (г белка/кг массы тела) [35]

● **Table 7.** Protein requirements for infants in the first year of life on artificial feeding and older children (g protein/kg body weight) [35]

Возраст, лет	Минимальное потребление	Потребности для обеспечения роста	Средние потребности	Повышенные потребности (+1,96 SD)
0,5	0,66	0,46	1,12	1,31
1	0,66	0,29	0,95	1,14
1,5	0,66	0,19	0,85	1,03
2	0,66	0,13	0,79	0,97
3	0,66	0,07	0,73	0,90
4	0,66	0,03	0,69	0,86
5	0,66	0,06	0,69	0,85
6	0,66	0,04	0,72	0,89
7	0,66	0,08	0,74	0,91
8	0,66	0,09	0,75	0,92
9	0,66	0,09	0,75	0,92
10	0,66	0,09	0,75	0,91

Далее данные представлены в зависимости от пола

		Д	М	Д	М	Д	М
11	0,66	0,07	0,09	0,73	0,75	0,90	0,91
12	0,66	0,06	0,08	0,72	0,74	0,89	0,90
13	0,66	0,05	0,07	0,71	0,73	0,88	0,90
14	0,66	0,04	0,06	0,70	0,72	0,87	0,89
15	0,66	0,03	0,06	0,69	0,72	0,85	0,88
16	0,66	0,02	0,05	0,69	0,71	0,84	0,87
17	0,66	0,01	0,04	0,67	0,70	0,83	0,86
18	0,66	0,0	0,03	0,66	0,69	0,82	0,85

Примечание. Д – девочки; М – мальчики.

● **Таблица 8.** Теоретическое потребление энергии и белка для догоняющего роста (5, 10 и 20 г/кг/сут) [35]

● **Table 8.** Theoretical energy and protein intakes for catch-up growth (5, 10 and 20 g/kg/day) [35]

Догоняющий рост	Белок, г/кг/сут	Энергия, ккал/кг/сут	ПЭИ, %
5 г/кг/сут	1,82	105	6,9
10 г/кг/сут	2,82	126	8,9
20 г/кг/сут	4,82	167	11,5

Примечание. ПЭИ – протеиново-энергетический индекс.

через лимфатическую систему неполярные гидрофобные соединения ДЦТ требуют эмульгации желчными кислотами и ферментации липазой. Жиры являются наиболее энергоемким продуктом, однако для их усвоения

● **Таблица 9.** Потребности в жирах [13]

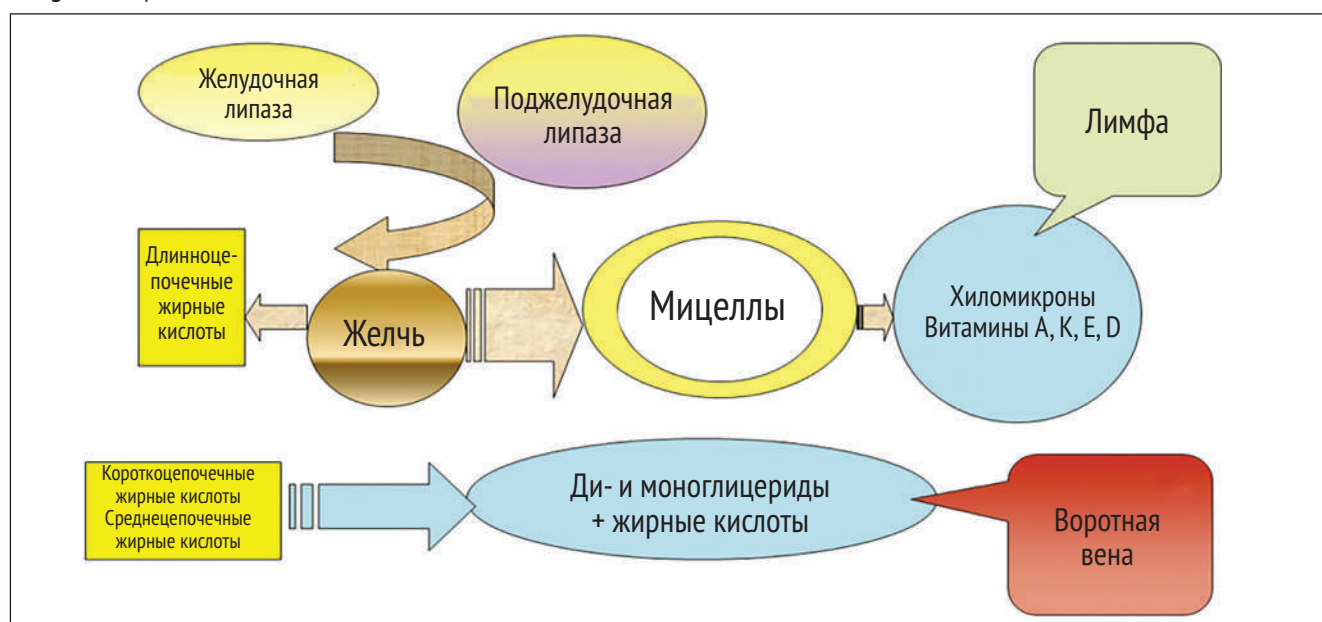
● **Table 9.** Fat requirements [13]

Возраст	0–3 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	1–2 года	3–6 лет	7–10 лет	11–14 лет (Д/М)	15–17 лет (Д/М)
Потребность	6,5 г/кг массы тела	6 г/кг массы тела	5,5 г/кг массы тела	44 г/сут	60 г/сут	70 г/сут	77/83 г/сут	83/97 г/сут

Примечание. В возрасте 1–10 лет: 4,5–3 г/кг массы тела; в возрасте 11–17 лет: 2,5–2 г/кг массы тела. Д – девочки; М – мальчики.

● **Рисунок 2.** Метаболизм липидов

● **Figure 2.** Lipid metabolism



● **Таблица 10.** Потребности в углеводах

● **Table 10.** Carbohydrate requirements

Возраст	0–3 мес.	4–6 мес.	7–12 мес.	1–2 года	3–6 лет	7–10 лет	11–14 лет (Д/М)	15–17 лет (Д/М)
Потребность	13 г/кг массы тела	13 г/кг массы тела	13 г/кг массы тела	188 г/сут	261 г/сут	305 г/сут	334/363 г/сут	363/421 г/сут

Примечание. Д – девочки; М – мальчики.

необходимо хорошее функционирование печени и поджелудочной железы (достаточное количество ферментов). С лечебной целью в ЭП заменяют ДЦТ на СЦТ. СЦТ не нуждаются в эмульгации желчью и ферментации липазой и представляют собой готовый для построения мембран клеток материал (рис. 2) [39].

Среди ДЦТ различают насыщенные, мононенасыщенные и полиненасыщенные жирные кислоты. Насыщенные жирные кислоты снижают текучесть и повышают вязкость клеточной стенки. Они могут синтезироваться в организме из углеводов и ряда аминокислот. Наиболее важны в пище полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), среди которых две незаменимые жирные кислоты должны поступать в организм в определенном соотношении. К ним относятся ω -6 линолевая и ω -3 линоленовая ПНЖК. Линолевая жирная кислота – предшественник провоспалительных медиаторов. Она в большом количестве содержится в свином сале. Линоленовая – предшественник противовоспалительных медиаторов, ею богаты

морепродукты. Оптимальное соотношение ω -6 к ω -3 составляет 5–10:1. ПНЖК повышают текучесть и снижают вязкость клеточной стенки [39].

Углеводы – легко и быстро утилизируемый источник энергии. Они представлены простыми и сложными соединениями, некоторые из которых необходимы для нормального функционирования организма [3, 20]. Физиологическая потребность в углеводах составляет для детей до 1 года 13 г/кг массы тела в сутки, для детей старше 1 года (с увеличением возраста) – от 188 до 421 г/сут (табл. 10) [13].

Диетологическое лечение НП у детей первого года жизни представлено в табл. 11 [5]. Необходимо отметить, что для детей раннего возраста для купирования НП в первую очередь необходима комбинация жиров и углеводов с минимальным количеством белков. Это обусловлено более высокими потребностями в этих нутриентах на кг массы тела, нежели в белках [5, 20]. Белок должен быть легкоусвояемым, из молочной сыворотки или гидролизированный [5, 20].

Предложенная этапность лечения НП и длительность периодов физиологически обоснованы и для детей более старшего возраста. Частота кормлений увеличивается на 1, 2, 3 в зависимости от тяжести НП.

Потребности в жидкости

Суточные потребности в жидкости у педиатрических пациентов, без учета отеков или дегидратации, составляют: недоношенные новорожденные с весом менее 2 кг – 150 мл/кг, новорожденные и дети с весом 2–10 кг – 100 мл/кг на первые 10 кг, младенцы и дети с весом 10–20 кг – 1 000 мл плюс 50 мл/кг свыше 10 кг [1]. В зависимости от возрастных особенностей рациона питания поступление воды с пищей в организм ребенка колеблется от 40 до 60% (табл. 12) [13].

Восполнение витаминов и минералов – согласно возрастным потребностям и в зависимости от наличия/отсутствия симптомов дефицита [5, 13].

Заместительная ферментная терапия – ключевой момент поддерживающей терапии для пациентов со среднетяжелой и особенно тяжелой степенью НП. Дозируются ферментативные препараты по липазе в зависимости от возраста и массы тела. Длительность терапии

- **Таблица 11.** Периоды диетологического лечения при недостаточности питания
- **Table 11.** Periods of dietary treatment for malnutrition

Степень НП	Период		
	Адаптационный	Репарационный	Усиленного питания
Легкая	–	7–10 и более дней. Число кормлений – по возрасту (5, 6, 7)	–
Умеренная	2–5 дней. Учащение приемов пищи на 1–2	1–4 нед. с сохранением учащенного и постепенным увеличением промежутков между кормлениями	6–8 нед. Число кормлений по возрасту
Тяжелая	10–14 дней: • 1–2-й день – число кормлений 10; • 3–5-й день – число кормлений 7; • 6–7-й день – на 1 кормление чаще, чем для здорового ребенка	2–4 нед. Число кормлений по возрасту	

Примечание. НП – недостаточность питания.

- **Таблица 12.** Рекомендуемые потребности жидкости для поддержания водного баланса у детей [13]
- **Table 12.** Recommended fluid requirements to maintain water balance in children [13]

Возраст	Месяцы	Годы							
	7–11	1–2	3–6	7–10		11–13		14–17	
				М	Д	М	Д	М	Д
Вода, л/сут	0,2–0,3	0,6–0,7	0,8–0,9	1,2–1,3	1,1–1,2	1,3–1,4	1,2–1,3	1,5–1,6	1,4–1,5

Примечание. М – мальчики; Д – девочки.

зависит от темпов набора массы тела. При стабильных весовых прибавках заместительную ферментную терапию отменяют, если она не является частью лечения основного заболевания.

Восстановление кишечного микробиома: в настоящее время доказана необходимость коррекции микробиоценоза у пациентов с НП, особенно при среднетяжелой и тяжелой степени НП. Выбор пробиотических препаратов может носить эмпирический характер [40]. Длительность пробиотической терапии детей с НП должна составлять не менее 3 мес. [41–44].

Методы нутритивной поддержки

ЭП – это питание с использованием лечебных рационов и смесей, способных обеспечить возрастные потребности ребенка в основных пищевых веществах [30, 31, 33, 45].

Сипинговое питание – введение искусственных питательных смесей ЭП в жидком виде через трубочку или соку, либо из чашки или поильника.

Зондовое питание (tube-fed) – кормление через назогастральный или назоинтестинальный зонд (если длительность кормления осуществляют до 3–4 нед.) или через гастро- и энтеростому (при предположительной длительности кормления более 3–4 нед.).

ПП – внутривенное введение питательных веществ, минуя желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), с целью его разгрузки, поддержания и коррекции нутритивного статуса в соответствии с текущими потребностями больного в энергии, белке, витаминах, минералах и микроэлементах.

Смешанное питание – одновременное применение в разных пропорциях ЭП и ПП у одного пациента.

При выборе метода нутритивной поддержки следует максимально задействовать ЖКТ для сохранения интестинальных функций, структуры тонкой кишки, а также для ограничения бактериальной транслокации и септических осложнений. ЭП снижает вероятность развития полиорганной недостаточности. Показания для выбора метода ЭП представлены в табл. 13.

ЭП через зонд адаптировано к особенностям метаболизма при основных патологических процессах, а также к характерным для этих заболеваний состояниям органов пищеварения. Используется в тех случаях, когда больной не может или не хочет питаться обычным путем через рот, а также для повышения эффективности лечебного процесса у некоторых пациентов [30, 31, 33, 45, 46].

Постановка питательного зонда необходима при следующих состояниях:

● **Таблица 13.** Выбор метода энтерального питания
 ● **Table 13.** Choice of enteral nutrition method

Метод	Показания	Необходимое условие
Сипинг	• Выраженная общая слабость • Нарушения жевательной функции • Поражения слизистых оболочек рта и пищевода • Дисфагия на твердую пищу • Субкомпенсированный стеноз выходного отдела желудка • ИМТ < 18,5 кг/м² • Гиперметаболический гиперкатаболизм • Период ранней реабилитации	Отсутствие нарушений сознания, сохранение глотательной функции и желание больного принимать ЭП
Зондовое питание	• Выраженная анорексия • Нарушения глотания • Нарушение пассажа пищи по пищеводу или желудку • Тяжелый анастомозит • Проксимальный свищ • Кишечный стаз • Коматозное состояние • ИВЛ • Пероральная алиментация < 50% от потребности	Невозможность удовлетворения питательных потребностей естественным пероральным путем, в том числе методом сипинга, на протяжении 3–5 дней при сохранной функции ЖКТ

Примечание. ИМТ – индекс массы тела.

- Недостаточное потребление нутриентов «через рот», отказ от еды.
- Невозможность покрыть 60–80% суточной энергетической потребности в течение 10 дней и более, а для детей младшего возраста – 3 сут.
- Общее время кормления более 4–6 ч в сутки.
- Отсутствие прибавки или недостаточная прибавка массы тела и/или роста: более 1 мес. у детей до 2 лет, в течение 3 мес. для детей старше 2 лет.
- Отрицательная динамика массы тела на 2 z-score и более [23, 24].

Продолжительность кормления через зонд не должна превышать 3–4 нед. Длительное зондовое питание приводит к развитию жизнеугрожающих осложнений⁹ [30, 31, 33, 45, 47].

При осуществлении зондового кормления необходимо соблюдать ряд правил [31, 32]:

1. Пациент должен находиться в приподнятом положении во время кормления и не менее 30 мин после него.
2. Дозу вводимых субстратов смесей ЭП следует постепенно увеличивать по концентрации или объему с учетом индивидуальной переносимости.
3. Объем болюса, вводимого в желудок, не должен превышать 250–300 мл.
4. При интестинальном доступе (в энтеростоме) нельзя осуществлять болюсное введение смеси, физиологичным является капельное введение.
5. Систему для капельного введения ЭП менять каждые 24 ч для предупреждения инфицирования.
6. Зонд следует регулярно промывать водой: при использовании растворов из сухой смеси – каждые 4 ч, при применении жидких готовых смесей – каждые 6–8 ч.
7. Используемый раствор должен быть обязательно теплым, поскольку физиологически комнатная температура смеси воспринимается организмом как холодный

продукт, собственные ферменты могут не работать в этом температурном режиме.

Следует помнить, что выбор зондового питания может сопровождаться рядом осложнений, таких как повреждение самого зонда (например, его скручивание), механическое повреждение слизистой оболочки, аспирация желудочного содержимого при эзофагеальном рефлюксе, проявление признаков диспепсии.

Осложнения длительного стояния зонда:

- прогрессирование рефлюкс-эзофагита с формированием стеноза пищевода;
 - пролежни и кровотечения (постоянное использование зонда вызывает трение и давление на стенки пищевода);
 - рецидивирующие инфекции лор-органов (как при орогастральном, так и при назогастральном зонде).
- В случае необходимости зондового питания более 3–4 мес. показана *гастростомия*.
- Показания к постановке гастростомы*¹⁰ [29, 31, 32, 45–47]:
- длительное стояние назогастрального зонда (более 12 нед.);
 - ротоглоточная дисфагия (бульбарные расстройства и выраженные псевдобульбарные расстройства);
 - стриктуры и непроходимость пищевода;
 - бронхопищеводные и трахеопищеводные свищи;
 - питание паллиативного пациента.

Выбор энтеральной смеси

Детям с выявленными нарушениями пищевого статуса рекомендовано включать в состав рациона энтеральные смеси в качестве нутритивной поддержки. Объем нутритивной поддержки определяется степенью дефицита массы тела. Способ и режимы кормления описаны выше и определяются тяжестью состояния. Выбор продукта зависит от толерантности ЖКТ к пищевой нагрузке и сопутствующей патологии¹¹ [29, 45, 47–54].

⁹ Завьялова АН. Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2023. 314 с. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/Диссовет/Совет%2005/Диссертация%20Завьяловой%20А.Н._%20на%20сайте.pdf.

¹⁰ Завьялова АН. Нутритивный статус детей с дисфагией и его коррекция: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2023. 314 с. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/Диссовет/Совет%2005/Диссертация%20Завьяловой%20А.Н._%20на%20сайте.pdf.

¹¹ Там же.

При отсутствии абдоминального болевого синдрома, метеоризма, запоров, диареи, примесей слизи и крови в стуле, а также кожных проявлений пищевой аллергии начинать следует с полимерной смеси. У детей с описанными гастроинтестинальными симптомами, синдромом мальабсорбции, тяжелой сопутствующей патологией на фоне интеркуррентных заболеваний, а также с кожными проявлениями аллергии в рацион вводится полуэлементная смесь на основе глубокого гидролиза белка коровьего молока. При отсутствии купирования гастроинтестинальных симптомов и положительной динамики в виде прибавки массы тела на фоне включения в рацион полуэлементной смеси в течение 4 нед. ее заменяют на элементную смесь на основе аминокислот [29, 45–54].

Во всех смесях ЭП лактоза заменена на мальтодекстрин, иногда с добавлением глюкозы или фруктозы. Состав формул разработан согласно возрастной потребности в отдельных нутриентах. Так, для детей первого года жизни и раннего возраста выделены отдельные продукты, маркированные соответствующим образом [5, 24, 30, 31].

ЭП может быть бесшлаковым, т. е. не содержать пищевых волокон, либо с пищевыми волокнами. Специализированные продукты ЭП являются полноценными по нутриентному составу и могут целиком заменить обычное питание. При необходимости можно выбрать органспецифическое или метаболически направленное питание с фармакологическими эффектами (табл. 14) [23, 25, 26, 29, 31].

Стандарт смеси для энтерального питания:

- достаточная энергетическая плотность (не менее 1 ккал/мл);
- безлактозная или низколактозная;
- адаптированная – в 1,5 л смеси содержатся все витамины и микроэлементы в среднесуточной потребности детей основных возрастных групп;
- низкая осмолярность – не более 300–340 мосмоль;
- не вызывает гиперстимуляции кишечной моторики.

Для смесей, содержащих соевый белок, генетический тип сои отсутствует (генетическая модификация).

Длительность нутритивной поддержки определяется показателями пищевого статуса. При нутритивной поддержке более 1 мес., а также на фоне полного ЭП лечебной смесью продуктом выбора являются смеси, содержащие пищевые волокна [23, 25, 28, 30, 45, 48, 53].

Выбор смесей для кормления пациента через назогастральный зонд/гастростому более широкий для детей до года и после 3 лет. Применение продуктов ЭП в короткие сроки устраняет НП, улучшает трофику тканей, способствует раннему заживлению ран, консолидации переломов, нормализует иммунную систему, снижает риск развития системной бактериальной инфекции, способствует более быстрому выздоровлению больных, уменьшает потребление медицинских ресурсов (препаратов крови и альбумина, ПП) и, соответственно, сокращает финансовые расходы [25, 28, 30, 45, 48, 53, 55] (табл. 15). Однако у 6% гастростомированных пациентов имеет место рефидинг-синдром после резкого перевода с протертого малокалорийного рациона на специализированные энтеральные

● **Таблица 14.** Классификация смесей энтерального питания
● **Table 14.** Classification of enteral nutrition formulas

По содержанию энергии	• Изокалорийные (1 мл = 1 ккал) • Гипокалорийные (1 мл < 1 ккал) • Гиперкалорийные (1 мл > 1 ккал)
По содержанию белка	• Изонитрогенные (35–50 г/л) • Гипонитрогенные (менее 35 г/л) • Гипернитрогенные (более 50 г/л)
По физическим свойствам	• Сухие (порошкообразные) • Жидкие, готовые к употреблению (эмульсии, суспензии)
По осмолярности	• Изоосмолярные (280–310 мосм/л) • Гипоосмолярные (менее 280 мосм/л) • Гиперосмолярные (более 310 мосм/л)

● **Таблица 15.** Принципы назначения смесей энтерального питания

● **Table 15.** Principles of prescribing enteral nutrition formulas

Смеси на основе цельного (полимерного) белка	Полуэлементные (энтеральные) смеси
Рекомендованы пациентам с сохранной функцией пищеварения	Рекомендованы пациентам с нарушением пищеварения: при синдроме мальабсорбции, непереносимости цельных белков (аллергии на белки коровьего молока)
Цель – стимуляция нормального соко- и желчеотделения	Цель – создание покоя ферментативным системам желудка, кишечника и поджелудочной железы
Приемлемы как методом сипинга, так и через зонд/гастростому	
Удовлетворительные вкусовые качества, могут быть с разными вкусами	Характерен горьковатый вкус, но может быть замаскирован ванильным вкусом
Доступные по цене	Дорогостоящее производство

смеси с более высокой энергетической плотностью. Это следует учитывать при переводе на кормление специализированными продуктами ЭП: переход с протертого рациона на более высококалорийное питание энтеральными смесями должен проводиться постепенно, с контролем уровня фосфора в сыворотке крови [56, 57].

Рекомендации по назначению энтерального питания

При дефиците массы тела легкой степени тяжести (*z-score* индекса массы тела (ИМТ) от -1 до -2) продуктами выбора являются [46]:

- полимерная (на основе цельного белка) изокалорийная смесь – при удовлетворительной функции ЖКТ;
- смеси на основе гидролизованного белка (полуэлементные) или на основе аминокислот (элементные) – при наличии гастроинтестинальных симптомов и аллергии на белки коровьего молока.

Объем нутритивной поддержки составляет до 20% от общего объема суточного рациона: 1–2 дополнительных приема пищи (например, второй завтрак или полдник, а также перед сном, примерно за 30 мин до сна).

При первичном умеренном остром недоедании рекомендуется ведение детей раннего возраста в домашних

условиях, включая консультирование родителей, с акцентом на продолжение грудного вскармливания и соответствующий прикорм [5, 20, 58]. Увеличение частоты приемов пищи – на 1–2 [20]. Домашнее ведение пациента с легкой степенью НП предотвращает внутрибольничное инфицирование и заражение инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи [59, 60]. Сроки восстановления при легкой степени минимальны и составляют в среднем 1 мес. [20, 59, 61, 62].

В то же время существуют различные мнения о ведении пациентов с легкой и умеренной НП. I. Aliyu et al. рекомендуют использовать высококалорийную загущенную смесь из кукурузной каши, применять гипоосмолярный раствор для пероральной регидратации, а при наличии диареи – препараты цинка хелата или цитрата [59]. Современная нутрициология предлагает лечебные энтеральные смеси в изокалорийном или гиперкалорийном разведении для купирования НП. Детям до года показано замена базового питания на смеси для недоношенных и маловесных, а для пациентов старше 1 года с легкой степенью НП в репарационный период рекомендовано добавочно 200 ккал за счет энтеральных смесей [62–64].

Таким образом, диетотерапия пациентов с первичной НП должна обеспечивать дополнительное введение 25 ккал/кг энергии в день. Кроме того, рацион таких детей должен содержать продукты животного происхождения, богатые незаменимыми жирными кислотами и микроэлементами, включая витамин А, железо и цинк [59, 60]. Необходимо отметить, что рекомендация по дотации рациона цинком распространяется только на случаи легкой и умеренной НП, а также на детей с доказанным выраженным дефицитом цинка по результатам анализа биологических жидкостей или волос [59, 62, 64].

Умеренная недостаточность питания

Показатели усвоения всех питательных веществ у детей с умеренной НП значительно ниже, чем потребление. Расчет энергоценности рациона осуществляется *на фактическую массу тела*. Соблюдение этапности лечения НП является обязательным [5, 13, 20, 46].

При дефиците массы тела средней степени тяжести (z-score ИМТ от -2 до -3) продуктами выбора являются:

- полимерная изокалорийная или гиперкалорийная смесь – при удовлетворительном состоянии ЖКТ и ферментативной системы;
- полуэлементная или элементная смесь – при наличии гастроинтестинальных симптомов и аллергии на белки коровьего молока.

Объем нутритивной поддержки составляет до 50% от общего объема суточного рациона: 3 дополнительных приема пищи (второй завтрак, полдник и прием на ночь (примерно за 30 мин до сна)) [46].

Недостаточность питания тяжелой степени

I. Aliyu et al. предлагают начинать лечение тяжелой НП с минимальной белковой нагрузки [59] в пределах 75–100% концентрации смеси по возрасту на фоне регидратации (т. е. разведение или *гипокалорийное*, или

изокалорийное), с дотацией витамина А, а также с использованием антибиотиков при наличии инфекции. В то же время восполнение дефицита микронутриентов, в частности цинка, высокими дозами может быть опасным: имеются данные о повышении показателей смертности при приеме больших доз цинка у детей с тяжелой БЭН [59].

При дефиците массы тела тяжелой степени (z-score ИМТ < -3):

■ Старт нутритивной поддержки осуществляется с полуэлементной изокалорийной смеси (1 мл = 1 ккал), далее при необходимости возможен постепенный переход на гиперкалорийную полуэлементную смесь (1 мл = 1,5 ккал) при удовлетворительной толерантности ЖКТ к пищевой нагрузке или, в случае нарушенной толерантности, перевод на элементную смесь.

■ Объем вводимого продукта составляет не менее 50% от общего объема суточного рациона.

■ В зависимости от тяжести состояния возможен перевод на полное ЭП смесью [46].

Залогом эффективной диетотерапии является адекватная физическая нагрузка, объем которой определяется врачом-неврологом или реабилитологом [46, 51].

В зависимости от формы проявления тяжелой НП тактика выведения из этого состояния может несколько различаться.

Лечение квашиоркора

Для пациентов с квашиоркором рекомендована диета с высоким содержанием сывороточного белка, особенно богатого цистеином [63]. В то же время имеются данные о целесообразности более низкого уровня пищевого белка на начальном этапе лечения квашиоркора на фоне парентерального введения препаратов альбумина для купирования симметричных отеков [63].

У пациентов с квашиоркором отмечаются гипокалигемия и гипокалиемия, обусловленные уменьшением количества клеток, клеточных органелл, а также потерей функциональной способности регулировать концентрации натрия и калия с помощью энергезависимого механизма Na^+/K^+ -АТФ-азы. В результате происходит повышенная задержка натрия и воды в клетках, а также компенсаторное увеличение натриевых насосов. Нормальный уровень содержания калия в организме составляет 45 мэкв/кг массы тела, показатели < 35 мэкв/кг считаются дефицитными. При введении в дозах 2–4 мэкв/кг для полного выздоровления требуется около 3–4 нед. I. Aliyu et al. предложили три фазы выздоровления. На первом этапе в адаптационный период (5 дней) функциональные возможности улучшаются, тем самым устраняя истинный дефицит калия. За этим следуют фаза задержки и фаза быстрого роста, когда калий сохраняется в количестве, необходимом для отложения новой ткани. ВОЗ рекомендует добавки калия в количестве 2–4 мэкв/кг/день в течение первых 2 нед. лечения [58, 59, 64].

Фаза стабилизации лечения включает:

- Лечение гипогликемии пероральным или внутривенным введением глюкозы.
- Лечение и профилактику гипотермии.
- Лечение шока.

■ Лечение и профилактику обезвоживания (предпочтительно с помощью специального раствора для регидратации 5 мл/кг массы тела перорально или через назогастральный зонд каждые 30 мин в течение первых 2 ч, затем по 5–10 мл/кг/ч через несколько часов в течение 10 ч).

■ Лечение и/или профилактику инфекции, даже при отсутствии у ребенка клинико-лабораторных признаков воспалительного процесса: рекомендуется пероральный прием амоксицилина в дозе 15 мг/кг 8 раз в сутки в течение 5 дней, ампициллина в дозе 50 мг/кг внутримышечно в течение 2 дней, затем пероральный прием амоксицилина в течение 5 дней и гентамицина в дозе 7,5 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней в случае осложнений. Если клиническое улучшение у ребенка не наступает через 48 ч или ухудшается через 24 ч, следует сменить антибактериальный препарат. В этом случае препаратами выбора являются цефалоспорины третьего поколения (т. е. цефтриаксон в дозе 50–75 мг/кг внутривенно или внутримышечно 1 раз в день) в сочетании с гентамицином. Следует отметить, что большинство авторов рекомендует стартовать с антибактериальной терапии препаратами широкого спектра действия у детей с тяжелой степенью НП [58, 59, 62, 63].

■ Начало энтерального кормления с гипокалорийной смеси, которая содержит 75 ккал/100 мл и 0,9 г белка/100 мл [58, 64], что соответствует безлактозным смесям для детей первого года жизни или разведенным гипокалорийным смесям для ЭП.

■ Постепенное увеличение объема питания для достижения быстрого набора веса (>10 г/кг/сут). ВОЗ рекомендует смеси изокалорийные на основе молочной сыворотки для восстановления питания (смесь содержит 100 ккал и 2,9 г белка на 100 мл) [58], что соответствует стандартным смесям для ЭП.

Длительность и этапность лечения квашиоркора сохраняются в соответствии с рекомендациями для детей раннего возраста [5, 61]. Применение лечебных смесей ЭП является обязательным для купирования тяжелой НП [5, 61–64].

ВОЗ рекомендует на этапе диетической реабилитации при тяжелой НП потребление калорий в количестве

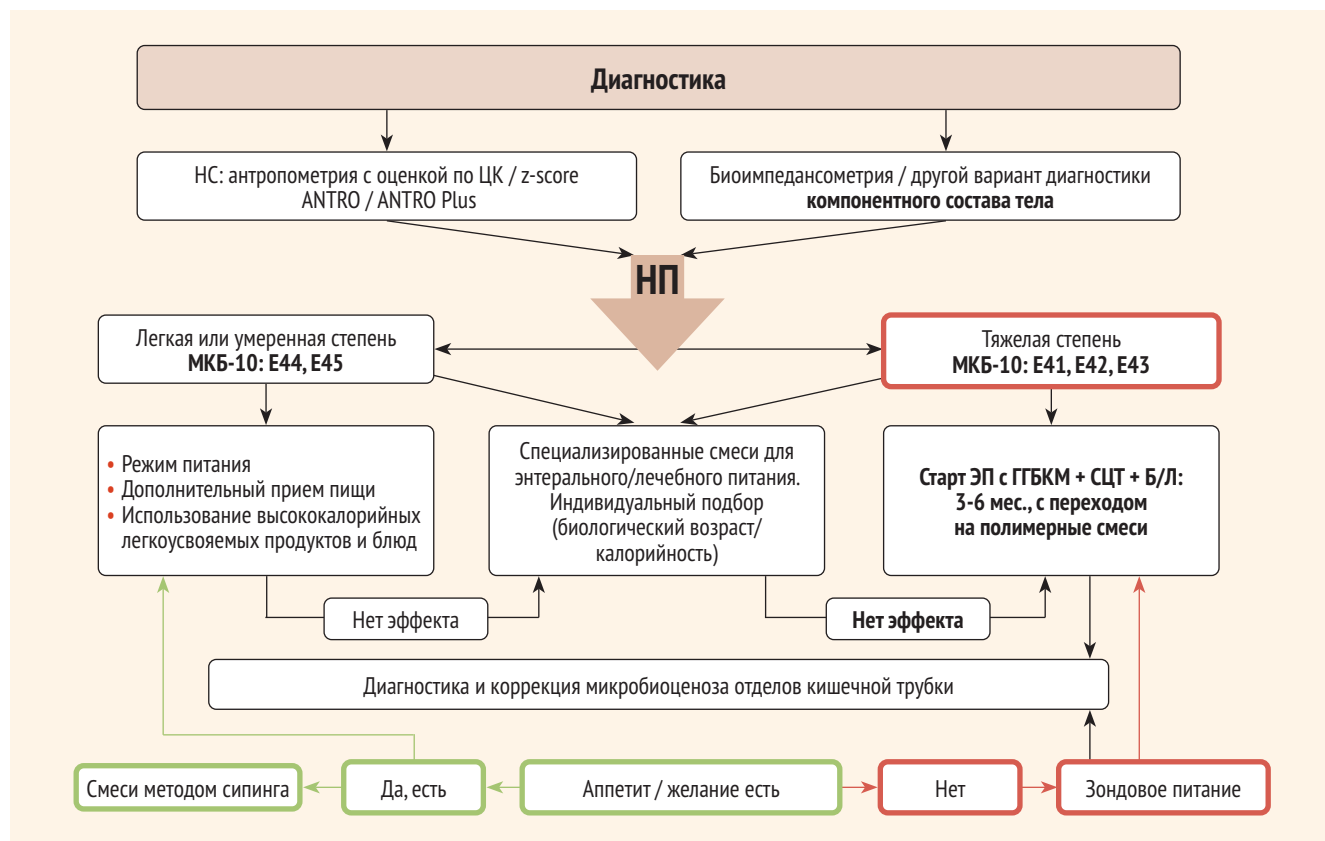
● **Таблица 16.** Правила кормления детей с тяжелым острым недоеданием [72]

● **Table 16.** Feeding guidelines for children with severe acute malnutrition [72]

Дни	Частота кормлений	Объем кормления на кг массы тела, мл	Суточный объем на кг массы тела, мл
1–2	каждые 2 ч	11	130
3–5	каждые 3 ч	16	130
6–7	каждые 4 ч	22	130

● **Рисунок 3.** Схема выбора лечения недостаточности питания

● **Figure 3.** Scheme of choice of treatment malnutrition



НС – нутритивный статус; НП – недостаточность питания; ЭП – энтеральное питание; ГГБКМ – глубокий гидролизат белков коровьего молока; СЦТ – среднецепочечные триглицериды; Б/Л – безлактозная смесь.

160–220 ккал/кг/сут и белка – 2–4 г/кг/сут. Исследования, проведенные в NIN, также показали, что смешанные белковые диеты, обеспечивающие около 200 ккал/кг энергии в день и 4–6 г/кг белка в день, были связаны с самым высоким показателем набора веса. Средняя скорость увеличения массы тела составляет 6 г/кг в день (5–10 г/кг в сут). Эти данные применимы для детей в возрасте от 6 до 60 мес. и, при пересчете на месячные показатели, соответствуют 1 кг прибавки в месяц, из которых 40% приходится на жировую массу тела [64]. Авторы отмечают более высокие темпы прибавки массы тела у детей с тяжелой НП, причем за счет увеличения обезжиренной массы тела [64].

Лечение недостаточности питания по типу маразма

В первую очередь у детей с тяжелой НП по типу маразма должен быть оценен аппетит. Учитывая наличие анорексии, одним увеличением объема и калорийности пищи купировать НП невозможно. Нутритивная поддержка не устраняет лежащее в основе катаболическое состояние, поэтому ее эффективность может быть ограниченной [65–67]. Тем не менее без качественной и продолжительной нутритивной поддержки с обеспечением среднесуточной калорийности не менее 500 ккал обойтись нельзя [68–71].

Необходимо соблюдать этапность расширения кормлений (табл. 16).

Дети с тяжелой НП по типу маразма в антибактериальной терапии не нуждаются [71]. При этом пробиотическая терапия в течение 12 нед. будет полезной [40–44]. Восполнение витаминов, макро- и микроэлементов и витаминоподобных веществ входит в основу лечения (рис. 3) [38].

ОСОБЕННОСТИ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

ПП применяют в случае невозможности проведения ЭП, а также при больших потерях через кишечник. Для парентерального введения специализированные смеси вводятся через центральную вену. Основными составляющими ПП являются источники энергии – растворы углеводов и жировые эмульсии [31, 32]:

1) растворы глюкозы – 10%, 20%, 30%;

2) жировые эмульсии:

- на основе длинноцепочечных триглицеридов;
- на основе смеси длинноцепочечных и среднецепочечных триглицеридов;
- с добавлением омега-3 жирных кислот;
- на основе только рыбьего жира (омега-3 жирные кислоты).

ПП может быть полным или частичным. При полном ПП применяют препараты, обеспечивающие энергетические и пластические потребности организма: аминокислотные растворы, жировые эмульсии и растворы углеводов. Частичное ПП носит вспомогательный характер, применяется для непродолжительной нутритивной поддержки организма и включает отдельные питательные компоненты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тема НП является одной из наиболее сложных в педиатрии. НП может проявляться как самостоятельное заболевание у ребенка, так и как сопутствующее состояние или осложнение основного заболевания. При этом существуют данные о благоприятных исходах НП алиментарного генеза.

В то же время дефицит массы тела, сопутствующий основному заболеванию или являющийся его осложнением, значительно отягощает течение болезни и может приводить к неблагоприятным исходам. Вопросы выхаживания детей первого года жизни с дефицитом массы тела изучены достаточно подробно.

Мы попытались представить анализ подходов к коррекции различных нарушений нутритивного статуса у детей старше 1 года, включая детей не только раннего возраста, но и детей и подростков в целом, без углубления в особенности коррекции при конкретных заболеваниях.



Поступила / Received 02.04.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.07.2025

Принята в печать / Accepted 20.09.2025

Список литературы / References

1. Шабалов Н.П. *Детские болезни*: 6-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер; 2011. Т. 1. 928 с. Режим доступа: https://gastroscan.ru/literature/pdf/shabalov-np_detskie_bolezni-2011.pdf.
2. Ткачева ОН, Тутельян ВА, Шестопапов АЕ, Котовская ЮВ, Стародубова АВ, Погожева АВ и др. *Недостаточность питания (мальнутриция) у пациентов пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации*. М.; 2020. 74 с. Режим доступа: <https://rosag.ru/wp-content/uploads/2020/12/pitanie.pdf>.
3. Ровда ЮИ, Миняйлова НН, Строева ВП, Никитина ЕД. Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) у детей (лекция). *Мать и дитя в Кузбассе*. 2021;2(2):40–51. Режим доступа: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/574>.
Rovda Yul, Minyaylova NN, Stroeve VP, Nikitina ED. Protein-energy malnutrition (PEM) in children (lecture). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;2(2):40–51. (In Russ.) Available at: <https://mednauki.ru/index.php/MD/article/view/574>.
4. Mehta NM, Corkins MR, Lyman B, Malone A, Goday PS, Carney LN et al. Defining pediatric malnutrition: a paradigm shift toward etiology-related definitions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37(4):460–481. <https://doi.org/10.1177/0148607113479972>.
5. Баранов АА, Тутельян ВИ, Чумакова ОВ, Фисенко АП, Никитюк ДБ, Намазова-Баранова ЛС и др. *Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации*. М.; 2024. Режим доступа: <https://praesens.ru/rubricator/klinicheskie-rekomendatsii/7e8c59d0-1cb8-4cc7-9cfe-1fcef0216f5/>.
6. Звонкова НГ, Боровик ТЭ, Скворцова ВА, Фисенко АП, Бушуева ТВ, Лукоянова ОЛ и др. Недостаточность питания у детей первого года жизни (в рамках новой редакции «Программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации»). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(2):190–198. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-190-198>.
Zvonkova NG, Borovik TE, Skvortsova VA, Fisenko AP, Bushueva TV, Lukoyanova OL et al. Malnutrition in infants (To the new edition of «Program for optimizing the feeding of children of the first year of life in the Russian Federation»). *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2020;99(2):190–198. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-2-190-198>.
7. Bourma S. Diagnosing Pediatric Malnutrition: Paradigm Shifts of Etiology – Related Definitions and Appraisal of the Indicators. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(1):52–67. <https://doi.org/10.1177/0884533616671861>.

8. Петеркова ВА, Безлепкина ОБ, Болотова НВ, Богова ЕА, Васюкова ОБ, Гириш ЯВ и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы эндокринологии*. 2021;67(5):67–83. <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
- Peterkova VA, Bezlepkina OB, Bolotova NV, Bogova EA, Vasyukova OV, Girsh YaV et al. Clinical guidelines "Obesity in children". *Problemy Endokrinologii*. 2021;67(5):67–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>.
9. Петеркова ВА, Нагаева ЕВ, Широкова ТЮ. Оценка физического развития детей и подростков: методические рекомендации. М.: 2017. 55 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/037/250/original/MP_Оценка_Физ_развития_детей.pdf?1518106827.
10. Сорокина ЛД, Марченко ЕА, Завьялова АН, Новикова ВП, Хавкин АИ. Квашиоркор: патофизиологические аспекты и пути решения проблемы. *Вопросы детской диетологии*. 2022;20(6):71–80. <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-71-80>.
- Sorokina LD, Marchenko EA, Zavyalova AN, Novikova VP, Khavkin AI. Kwashiorkor: pathophysiological aspects and solutions. *Pediatric Nutrition*. 2022;20(6):71–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2022-6-71-80>.
11. Titi-Lartey OA, Gupta V. Severe Acute Malnutrition: Recognition and Management of Marasmus and Kwashiorkor. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559224>.
12. Иванов ДО, Новикова ВП, Завьялова АН, Лисица ИА (ред.). *Недостаточность питания у детей*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2025. 480 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/tjiteyz>.
13. Тугельян ВА, Никитюк ДБ, Аксенов ИВ, Батулин АК, Бессонов ВВ, Воробьева ВМ и др. *Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации*. М.: 2021. 72 с. Режим доступа: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=18979.
14. Ferrer M, Anthony TG, Ayres JS, Biffi G, Brown JC, Caan BJ et al. Cachexia: A systemic consequence of progressive, unresolved disease. *Cell*. 2023;186(9):1824–1845. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.028>.
15. Завьялова АН, Новикова ВП, Яковлева МН. Саркопения у детей: лекция. *Медицинский совет*. 2024;18(1):245–253. <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>.
- Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Sarcopenia in children: lecture. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(1):245–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-470>.
16. Завьялова АН, Новикова ВП, Кликунова КА. Нутритивный статус и проблемы при кормлении у детей с дисфагией и детским церебральным параличом, находящихся в разных социальных условиях. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):21–29. Режим доступа: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1865>.
- Zavyalova AN, Novikova VP, Klikunova KA. Nutritional status and feeding problems in children with dysphagia and cerebral palsy in different social settings. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2):21–29. (In Russ.) Available at: <https://www.nogr.org/jour/article/view/1865>.
17. Завьялова АН, Новикова ВП, Кликунова КА, Гавшук МВ, Лисовский ОВ. *Способ диагностики саркопении*. Патент RU 044862 B1, 06.10.2023. Режим доступа: <https://elibrary.ru/jsdorq>.
18. Завьялова АН, Новикова ВП, Яковлева МН. Саркопения у детей с детским церебральным параличом: факторы риска и критерии диагностики (пилотное исследование). *Профилактическая и клиническая медицина*. 2024;(1):14–24. Режим доступа: https://profclinmed.szgm.ru/PIK_1-2024.pdf.
- Zavyalova AN, Novikova VP, Yakovleva MN. Pediatric sarcopenia: risk factors and diagnostic criteria (pilot study). *Preventive and Clinical Medicine*. 2024;(1):14–24. (In Russ.) Available at: https://profclinmed.szgm.ru/PIK_1-2024.pdf.
19. Завьялова АН, Новикова ВП, Яковлева МН, Фирсова ЛА. *Реестр пациентов с саркопенией детского возраста*. Регистрация базы данных RU 2023620963, 22.03.2023. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sjnsli>.
20. Боровик ТЭ, Ладодо КС (ред.). *Клиническая диетология детского возраста: руководство для врачей*. 2-е изд. М.: МИА; 2015. 720 с. Режим доступа: <https://thelibrary.net/3310707-klinicheskaja-dietologija-detskogo-vozrasta-rukovodstvo-dlja-vrachej.html>.
21. Самаль ТН, Украинцев СЕ. *Гипотрофия у детей раннего возраста: клиника, диагностика, современные подходы к лечению*. Минск: БГМУ; 2004. 20 с. Режим доступа: <https://medby.narod.ru/student/BSMU/2004/338388.doc>.
22. Пураев АВ, Ачкасов ЕЕ. *Оценка состояния питания и определение потребности в нутритивной поддержке*. М.: Профиль; 2007. 85 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/qkrpxhd>.
23. Хлебовец НИ. Гипотрофии у детей раннего возраста. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2005;(3):205–208. Режим доступа: <http://elib.grsmu.by/handle/files/24835>.
- Khlebovets NI. Hypotrophy in young children. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2005;(3):205–208. (In Russ.) Available at: <http://elib.grsmu.by/handle/files/24835>.
24. Завьялова АН, Гостимский АВ, Лисовский ОВ, Гавшук МВ, Карпатский ИВ, Погорельчук ВВ, Миронова АВ. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. *Peduaup*. 2017;8(6):105–113. <https://doi.org/10.17816/PED86105-113>.
- 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>.
25. Новикова ВП, Гурова ММ, Завьялова АН, Матальгина ОА, Богданова НМ, Яковлева МН и др. Навигатор по продуктам питания детей раннего возраста. В: *Навигатор по специализированным продуктам для кормящих женщин и детским формулам для вскармливания детей от рождения до 3 лет*. СПб.: СПбПМУ; 2022. Т. 1. 672 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/gfezjv>.
26. Афончиков ВС, Беликов ВЛ, Дмитриев АВ, Ерпулева ЮВ, Кучер АГ, Лапицкий АВ и др. *Руководство по клиническому питанию*. 4-е изд., обновл. и перераб. СПб.: Арт-Экспресс; 2023. 556 с. Режим доступа: <https://elibrary.ru/ebqwlh>.
27. Хорошилов ИЕ. Энтеральное питание как метод профилактики и лечения недостаточности питания. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2008;(2):49–53. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2008/gastro2008_pri/gastro2008_2_pri/enteralnoe-pitanie-kak-metod-profilaktiki-i-lecheniya-nedostatochnosti-pitaniya/.
- Khoroshilov IE. Enteral nutrition as a method of prevention and treatment of malnutrition. *Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.)*. 2008;(2):49–53. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachej/consilium-medicum/cm2008/gastro2008_pri/gastro2008_2_pri/enteralnoe-pitanie-kak-metod-profilaktiki-i-lecheniya-nedostatochnosti-pitaniya/.
28. Хорошилов ИЕ, Панов ПБ. *Клиническая нутрициология*. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2009. 279 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/qlwauaf>.
29. Луфт ВМ, Лапицкий АВ, Сергеева АМ. Энтеральные питательные смеси в паллиативной медицине: возможности дифференцированного выбора. *Паллиативная медицина и реабилитация*. 2021;(2):9–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/xeuwpo>.
- Luft VM, Lapitsky AV, Sergeeva AM. Enteral nutritional mixtures in palliative medicine: differentiated choice possibilities. *Palliative Medicine and Rehabilitation*. 2021;(2):9–14. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/xeuwpo>.
30. Ерпулева ЮВ. *Клиническое питание у детей*. М.: 2023. 144 с. <https://doi.org/10.33029/9704-7972-8-KLIN-2023-1-144>.
31. Ерпулева ЮВ, Лекманов АУ, Грибакин СГ, Рыжов ЕА, Табакина ТЕ. Современные технологии энтерального питания у тяжелобольных детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. 2014;4(1):80–87. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sfzcxl>.
- Erpuleva YuV, Lekmanov AU, Gribakin SG, Ryzhov EA, Tabackina TE. Modern technologies of enteral nutrition in critically ill children. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation*. 2014;4(1):80–87. Available at: <https://elibrary.ru/sfzcxl>.
32. Петриков СС, Хубутия МШ, Попова ТС (ред.). *Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. 1168 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970472774.html>.
33. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985;39(1):5–41.
34. Marino L, Meyer R, Kruizenga H, Wiersma N. *Diet Pocket Guide. Paediatrics*. Amsterdam: VU University Press; 2019. 349 p.
35. Kleinman RE, Greer FR (eds.). *Pediatric Nutrition*. 8th ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2020. 1731 p. Available at: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/0Ez5SCOQXIKfwhp-hlmQ85rRn1HNAh93NLhdqXbqRgAQsDQJvE1hMNP8613WpCp-erGqYZOKrZ6KuboRCMA4LACGbn44BoZUrf_KUxyS-qk-P/Pediatric_Nutrition_Kleinman_8_ed_2019.pdf.
36. Николова ДВ, Шелькалина СП. Биоимпедансный анализ состава тела человека. В: Берестень НФ, Сандриков ВА, Федорова СИ (ред.). *Функциональная диагностика: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2023. С. 409–411. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/sbadsh>.
37. Burrin DG, Davis TA. Proteins and amino acids in enteral nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7(1):79–87. <https://doi.org/10.1097/00075197-200401000-00013>.
38. Kulkarni B, Mamidi RS. Nutrition rehabilitation of children with severe acute malnutrition: Revisiting studies undertaken by the National Institute of Nutrition. *Indian J Med Res*. 2019;150(2):139–152. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1905_18.
39. Cardino VN, Goeden T, Yakah W, Ezeamama AE, Fenton JJ. New Perspectives on the Associations between Blood Fatty Acids, Growth Parameters, and Cognitive Development in Global Child Populations. *Nutrients*. 2023;15(8):1933. <https://doi.org/10.3390/nu15081933>.
40. Iddrisu I, Monteagudo-Mera A, Poveda C, Pyle S, Shahzad M, Andrews S, Walton GE. Malnutrition and Gut Microbiota in Children. *Nutrients*. 2021;13(8):2727. <https://doi.org/10.3390/nu13082727>.
41. Chen RY, Mostafa I, Hibberd MC, Das S, Mahfuz M, Naila NN et al. A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1517–1528. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023294>.

42. Garrett WS. Microbial Nourishment for Undernutrition. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1566–1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2104212>.
43. Briend A, Friis H, Michaelsen K. A Microbiota-Directed Food Intervention for Undernourished Children. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1483. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2110544>.
44. Mostafa I, Ferdous J, Parvin I, Rahman HH, Saqeeb KN, Chisti MJ et al. A multi-country, randomized trial of three nutritional supplements on short-term and sustained anthropometric recovery in children 6–24 months of age with moderate wasting and acute illnesses: the NUTRIMAM study protocol. *Trials*. 2024;25(1):738. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08390-5>.
45. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C et al. ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition. *Clin Nutr*. 2022;41(2):468–488. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.10.018>.
46. Иванов ДО, Строкова ТВ, Камалова АА, Александрович ЮС, Таран НН, Завьялова АН и др. *Диагностика и коррекция нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом*. СПб.: СПбГМУ; 2020. 100 с. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/nfrlbt>.
47. Титова ОН, Строкова ТВ, Таран НН, Павловская ЕВ, Матинян ИА. Опыт коррекции пищевого статуса у детей с детским церебральным параличом: клиническое наблюдение. *РМЖ*. 2019;27(7):16–21. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Opyt_korrekcii_pischevogo_statusa_u_detey_s_detskim_cerebralnym_paralichom_klinicheskoe_nablyudenie/.
48. Titova ON, Strokovaya TV, Taran NN, Pavlovskaya EV, Matinyan IA. Experience of nutritional condition correction in children with infantile cerebral palsy: clinical review. *RMJ*. 2019;27(7):16–21. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriya/Opyt_korrekcii_pischevogo_statusa_u_detey_s_detskim_cerebralnym_paralichom_klinicheskoe_nablyudenie/.
49. Пак ЛА, Макарова СГ, Фисенко АП, Кузенкова ЛМ, Чумбадзе ТР. Опыт организации питания пациентов с детским церебральным параличом в ходе комплексной реабилитации на базе федерального центра. *Неврологический журнал имени Л.О. Бадаляна*. 2020;1(2):100–111. Режим доступа: <https://www.neuro-journal.ru/jour/article/view/22/22>.
50. Pak LA, Makarova SG, Fisenko AP, Kuzenkova LM, Chumbadze TR. Experience in catering for patients with cerebral palsy during comprehensive rehabilitation at the Federal center. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020;1(2):100–111. (In Russ.) Available at: <https://www.neuro-journal.ru/jour/article/view/22/22>.
51. Маслова НА, Звонкова НГ, Боровик ТЭ, Фисенко АП, Кузенкова ЛМ, Черников ВВ и др. Организация нутритивной поддержки детей со спастическими формами детского церебрального паралича. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(1):4–11. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-4-11>.
52. Maslova NA, Zvonkova NG, Borovik TE, Fisenko AP, Kuzenkova LM, Chernikov VV et al. The nutritional support in children with spastic forms of cerebral palsy. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(1):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-1-4-11>.
53. Титова ОН, Таран НН, Строкова ТВ, Матинян ИА, Келейникова АВ, Павловская ЕВ. Оценка эффективности использования смеси на основе гидролизата сывороточного белка для нутритивной поддержки детей с детским церебральным параличом. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(5):282–289. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-282-289>.
54. Titova ON, Taran NN, Strokovaya TV, Matinyan IA, Keleynikova AV, Pavlovskaya EV. Evaluation of the efficacy of using a mixture based on whey protein hydrolysate for nutritional supplementation of children with cerebral palsy. *RMJ. Medical Review*. 2020;4(5):282–289. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-5-282-289>.
55. Камалова АА, Рахмаева РФ, Ахмадуллина ЭМ, Басанова ЛИ. Оценка эффективности коррекции нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):135–140. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-135-140>.
56. Kamalova AA, Rakhmaeva RF, Ahmadullina EM, Basanova LI. Effectiveness of nutritional status correction in children with cerebral palsy. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):135–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-135-140>.
57. Romano C, van Wynckel M, Hulst J, Broekaert I, Bronsky J, Dall'Oglio L et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for the Evaluation and Treatment of Gastrointestinal and Nutritional Complications in Children With Neurological Impairment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;65(2):242–264. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001646>.
58. Gramlich L, Hurt RT, Jin J, Mundi MS. Home Enteral Nutrition: Towards a Standard of Care. *Nutrients*. 2018;10(8):1020. <https://doi.org/10.3390/nu10081020>.
59. Scarpato E, Staiano A, Molteni M, Terrone G, Mazzocchi A, Agostoni C. Nutritional assessment and intervention in children with cerebral palsy: a practical approach. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(6):763–770. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1289502>.
60. Лейдерман ИН, Грицан АИ, Заболотских ИБ, Ломидзе СВ, Мазурок ВА, Нехаев ИВ и др. Периперационная нутритивная поддержка. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018;3(5):5–21. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
61. Leyderman IN, Griscan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV et al. Perioperative nutritional support. Russian Federation of anaesthesiologists and reanimatologists guidelines. *Annals of Critical Care*. 2018;3(5):5–21. (In Russ.) <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-5-21>.
62. Луфт ВМ, Тявокина ЕЮ, Сергеева АМ, Лапицкий АВ. Рефиндинг-синдром и его профилактика у больных нервной анорексией. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):144–147. Режим доступа: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2021/cm2021_2_nevro/refiding-sindrom-i-ego-profilaktika-u-bolnykh-nervnoy-anoreksiey/.
63. Luft VM, Tyavokina Elu, Sergeeva AM, Lapitsky AV. Refeeding syndrome and its prevention in patients with anorexia nervosa. *Consilium Medicum*. 2021;23(2):144–147. (In Russ.) Available at: https://omnidocor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/consilium-medicum/cm2021/cm2021_2_nevro/refiding-sindrom-i-ego-profilaktika-u-bolnykh-nervnoy-anoreksiey/.
64. Лисица ИА, Александрович ЮС, Завьялова АН, Лисовский ОВ, Новикова ВП, Погорельчук ВВ. Особенности синдрома возобновленного питания у пациентов педиатрических ОРИТ (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2024;21(5):97–107. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-97-107>.
65. Lisitsa IA, Aleksandrovich YuS, Zavyalova AN, Lisovskii OV, Novikova VP, Pogorelchuk VV. Features of refeeding syndrome in pediatric intensive care unit patients (literature review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2024;21(5):97–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2024-21-5-97-107>.
66. Dipasquale V, Cucinotta U, Romano C. Acute Malnutrition in Children: Pathophysiology, Clinical Effects and Treatment. *Nutrients*. 2020;12(8):2413. <https://doi.org/10.3390/nu12082413>.
67. Aliyu I, Ibrahim HU, Idris U, Michael GC, Ibrahim UA, Mohammed A et al. The clinical profile and outcome of children with acute malnutrition in a tertiary health center in North-West Nigeria: A 1-year retrospective review. *J Clin Sci*. 2020;17(4):120–126. https://doi.org/10.4103/jcls.jcls_55_19.
68. Лисица ИА, Завьялова АН, Игнатова ПД, Макарова ТЮ. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы. *Университетский терапевтический вестник*. 2024;6(3):5–18. <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001>.
69. Lisitsa IA, Zavyalova AN, Ignatova PD, Makarova TYu. Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review. *University Therapeutic Journal*. 2024;6(3):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001>.
70. Nel E, Lombard M. Ready-to-use therapeutic foods for the treatment of malnourished children and infants. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2021;24(3):276–280. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000747>.
71. Imdad A, Rogner JL, François M, Ahmed S, Smith A, Tsistinas OJ et al. Increased vs. Standard Dose of Iron in Ready-to-Use Therapeutic Foods for the Treatment of Severe Acute Malnutrition in a Community Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022;14(15):3116. <https://doi.org/10.3390/nu14153116>.
72. Pham TP, Alou MT, Golden MH, Million M, Raoult D. Difference between kwashiorkor and marasmus: Comparative meta-analysis of pathogenic characteristics and implications for treatment. *Microb Pathog*. 2021;150:104702. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104702>.
73. Verrest L, Wilthagen EA, Beijnen JH, Huitema ADR, Dorlo TPC. Influence of Malnutrition on the Pharmacokinetics of Drugs Used in the Treatment of Poverty-Related Diseases: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60(9):1149–1169. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01031-z>.
74. Wyart E, Bindels LB, Mina E, Menga A, Stanga S, Porporato PE. Cachexia, a Systemic Disease beyond Muscle Atrophy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):8592. <https://doi.org/10.3390/ijms21228592>.
75. Bizuneh FK, Tolossa T, Bekonjo NE, Wakuma B. Time to recovery from severe acute malnutrition and its predictors among children aged 6–59 months at Asosa general hospital, Northwest Ethiopia. A retrospective follow up study. *PLoS ONE*. 2022;17(8):e0272930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272930>.
76. Otiti MI, Allen SJ. Severe acute malnutrition in low-and middle-income countries. *Paediatr Child Health*. 2021;31(8):301–307. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2021.05.001>.
77. Завьялова АН. Питание детей с неврологической патологией. *Медицина: теория и практика*. 2020;4(1):42–51. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/446>.
78. Zavyalova AN. Nutrition in neurologically impaired children. *Medicine: Theory and Practice*. 2019;4(1):42–51. (In Russ.) Available at: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/446>.
79. Лисица ИА, Александрович ЮС, Завьялова АН, Лисовский ОВ, Разумов СА. Дисфагия у пациентов педиатрических отделений реанимации и интенсивной терапии (обзор литературы). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2023;20(6):97–105. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105>.
80. Lisitsa IA, Alexandrovich YuS, Zavyalova AN, Lisovskii OV, Razumov SA. Dysphagia in pediatric intensive care unit patients (review). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2023;20(6):97–105. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-6-97-105>.
81. Maru Y, Tamiru D, Baye K, Chitekwe S, Kifle YG, Lailou A, Belachew T. Comparing time to recovery in wasting treatment: simplified approach vs. standard protocol among children aged 6–59 months in Ethiopia—a cluster-randomized, controlled, non-inferiority trial. *Front Pediatr*. 2024;12:1337370. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1337370>.
82. Nel E. Severe acute malnutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2018;21(3):195–199. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000465>.

Вклад авторов:*Концепция статьи* – В.П. Новикова, А.Н. Завьялова*Написание текста* – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева*Сбор и обработка материала* – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева, И.А. Лисица*Обзор литературы* – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева, И.А. Лисица*Редактирование* – В.П. Новикова*Утверждение окончательного варианта статьи* – А.Н. Завьялова, М.Н. Яковлева, И.А. Лисица, В.П. Новикова**Contribution of authors:***Concept of the article* – Valeriya P. Novikova, Anna N. Zavyalova*Text development* – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva*Collection and processing of material* – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva, Ivan A. Lisitsa*Literature review* – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva, Ivan A. Lisitsa*Editing* – Valeriya P. Novikova*Approval of the final version of the article* – Anna N. Zavyalova, Milena N. Yakovleva, Ivan A. Lisitsa, Valeriya P. Novikova**Информация об авторах:**

Завьялова Анна Никитична, д.м.н., доцент, 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

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

Лисица Иван Александрович, ассистент кафедры общей медицинской практики, Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ivan_lisitsa@mail.ru

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; novikova-vp@mail.ru

Information about the authors:

Anna N. Zavyalova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; anzavjalova@mail.ru

Milena N. Yakovleva, Nutritionist, Pediatrition at the Clinic, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; milena-yakovleva@bk.ru

Ivan A. Lisitsa, Assistant of the Department of General Medical Practice, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; ivan_lisitsa@mail.ru

Valeriya P. Novikova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a Course in General Child Care, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics, St Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya St., St Petersburg, 194100, Russia; novikova-vp@mail.ru

Питание как фактор развития мозга и когнитивных способностей ребенка

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

Я.В. Оробинская^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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

² Поликлиника «Мама и малыш», Химкинская клиническая больница; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1

Резюме

Растущая распространенность когнитивных нарушений у детей становится существенной проблемой общественного здравоохранения, имеющей как индивидуальные, так и социально-экономические последствия. Наряду с увеличением продолжительности жизни населения и изменениями окружающей среды, значимый вклад, вероятно, вносят и модифицируемые факторы, среди которых питание занимает центральное место. Отмечается, что отдельные компоненты пищевого рациона, включая углеводы, липиды и гормональные регуляторы энергетического обмена, ассоциированы с показателями когнитивных функций. Как и любой другой орган, мозг зависит от поступления с пищей критически важных веществ – витаминов, минералов, аминокислот животного и растительного происхождения, полиненасыщенных незаменимых жирных кислот, включая омега-3. Представление о том, что рацион питания не способен модифицировать структуру мозга и, следовательно, его функции, в настоящее время пересмотрено: ряд микроэлементов был изучен на предмет влияния на нейрогуморальные процессы и когнитивные исходы. Микробиота кишечника человека – совокупность симбиотических микроорганизмов – играет ключевую роль в созревании и функционировании мозговых систем, взаимодействуя с центральной нервной системой через двунаправленные нейронные, эндокринные, иммунные и метаболические оси. Нейробиологические данные последних лет демонстрируют связь дисбиотических изменений в составе микробиоты и ее метаболитов с широким спектром нервно-психических состояний, включая расстройства аутистического спектра, тревожную и депрессивную симптоматику, шизофрению, нарушения пищевого поведения и нейрокогнитивные дефициты. Особое значение приобретает «критическое окно» первых 1 000 дней жизни – от зачатия до 2 лет, когда интенсивно протекают нейрогенез, миелинизация и формирование когнитивных функций, чувствительных к дефицитам и избыткам нутриентов. В этот период обеспечение адекватного поступления ключевых микро- и макронутриентов у матери во время беременности и лактации, качество грудного вскармливания, а также своевременное и научно обоснованное введение прикорма становятся определяющими факторами, формирующими долгосрочные траектории развития мозга, метаболического здоровья и поведенческих фенотипов.

Ключевые слова: грудное вскармливание, арахидоновая кислота, докозагексаеновая кислота, центральная нервная система, нейрокогнитивное развитие, нейроонтогенез, микробиота, психические заболевания

Для цитирования: Захарова ИН, Оробинская ЯВ. Питание как фактор развития мозга и когнитивных способностей ребенка. *Медицинский совет.* 2025;19(19):183–191. <https://doi.org/10.21518/ms2025-425>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nutrition as a factor for children's brain and cognitive development

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

Yana V. Orobinskaya^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

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

² Mother and Baby Outpatient Clinic, Khimki Clinical Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia

Abstract

Increasing prevalence of children's cognitive impairment is becoming a significant public health problem with individual and socioeconomic consequences. Modifiable factors, among which nutrition plays a central role, along with an increase in life expectancy and environmental changes are probably the largest contributors. Individual dietary components, including carbohydrates, lipids, and hormonal regulators of energy metabolism, have been reported to be associated with cognitive function scores. Like any other organ, the brain depends on a continuous supply of critical nutrients from the food – vitamins, minerals, plant- and animal-sourced amino acids, and polyunsaturated essential fatty acids, including omega-3. The idea that diet is not able to modify the brain structure and ultimately its function are currently being re-evaluated: some micronutrients have been studied for its effects on neurohumoral processes and cognitive outcomes. The human gut microbiota, a community of symbiotic microbes, plays a crucial role in the maturation and functioning of brain systems by interacting

with the central nervous system through bidirectional neural, endocrine, immune, and metabolic axes. Recent neurobiological studies demonstrate the correlation between dysbiosis changes in the microbiota and its metabolites and a wide range of neuropsychiatric conditions, including autism spectrum disorders, anxiety and depressive symptomatology, schizophrenia, eating disorders, and neurocognitive deficits. The “critical window” of the first 1000 days of life from conception to a child’s second birthday, when the neurogenesis, myelination, and cognitive development sensitive to nutritional deficiencies and excesses occur especially intensively, acquires particular prominence. In this period, provision of adequate macronutrient and micronutrient intake during pregnancy and lactation, the quality of breastfeeding, and the timely and scientific-based introduction of complementary feeding become crucial factors shaping the long-term trajectories of brain development, metabolic health, and behavioural phenotypes.

Keywords: breastfeeding, arachidonic acid, docosahexaenoic acid, central nervous system, neurocognitive development, neuroontogenesis, microbiota, mental disorders

For citation: Zakharova IN, Orobinskaya YaV. Nutrition as a factor for children’s brain and cognitive development. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):183–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-425>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Психические расстройства у людей становятся ведущей проблемой для здравоохранения в XXI в.: ими страдает примерно каждый десятый, а в течение жизни – каждый четвертый человек [1]. В мире отмечается рост их распространенности, особенно среди молодежи. Увеличивается число случаев расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), депрессии, шизофрении, болезни Альцгеймера, суицидального поведения и насилия. На этом фоне в журнале *Frontiers in Ecology and Evolution* опубликована работа, выдвигающая гипотезу о сокращении объема человеческого мозга за последние 3 000 лет вследствие того, что знания выносятся во внешние источники (книги, записи, электронные устройства). По мнению авторов, перенос существенной части хранения и обработки информации на внешние носители и в социальные институты снижает потребность в индивидуальном, энергозатратном удержании больших массивов данных и усиливает преимущества коллективного принятия решений в системах распределенного познания. Тем самым анализ допускает, что уменьшение размеров мозга может быть связано с возрастанием роли коллективного интеллекта: люди живут в социальных группах, где существует общий когнитивный ресурс [2].

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Развитие головного мозга представляет собой динамичный и многокомпонентный процесс, формирующийся под влиянием совокупности факторов внешней и внутренней среды на различных этапах онтогенеза. Пик темпов роста и пластичности приходится на последний триместр беременности и первые 2 года жизни ребенка. Ключевые структурные и функциональные характеристики мозга закладываются у младенца до достижения трехлетнего возраста. Нейроонтогенез начинается на 4-й нед. гестации с закрытия нервной трубки; к 6-й нед. стартует дифференцировка нейронов (формирование дендритов и аксонов, синаптогенез, синтез

нейромедиаторов), а к 32-й нед. внутриутробного развития интенсивно образуются глиальные клетки и активируется миелинизация. Синаптогенез продолжается на протяжении всей жизни. Миелинизация нервных волокон начинает снижаться в молодом взрослом возрасте и, по данным ряда наблюдений, практически прекращается к 40 годам; уменьшение числа аксонов и синапсов начинается в промежутке между пубертатом и началом зрелого возраста [3]. Постнатальное созревание нервной системы протекает по четкой, генетически координируемой программе: после рождения ускоренно развиваются гиппокамп (распознавание лиц и сцен, пространственная память), зрительная и слуховая кора; в течение первого года наиболее интенсивно созревают зона Вернике (распознавание и обработка речи), зона Брока (двигательный компонент речи) и префронтальная кора (сложное когнитивное поведение, личностная регуляция, принятие решений) [4].

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Современные исследования демонстрируют, что траектории структурной и функциональной организации мозговых сетей зависят от сложного взаимодействия внутренних и внешних детерминант. Концепции критических периодов развития ребенка подчеркивают, что пластичность мозга неоднородна. При этом вариабельность индивидуальных исходов отражает нелинейные эффекты накопленного воздействия. Учет этой многоплановой динамики имеет ключевое значение для интерпретации данных, построения причинно-следственных моделей и разработки превентивных и терапевтических стратегий, ориентированных на критические окна развития [5].

Ранние воздействия среды и поведения в чувствительный период развития мозга сильно влияют на его формирование (рис. 1). Показано, что воздействие загрязненного воздуха в первые пять лет жизни, в частности диоксида азота и твердых частиц, ассоциировано с изменениями кортикальной архитектуры и аномалиями микроструктуры белого вещества, которые нередко

наблюдаются при психических расстройствах [6]. Параллельно с этим за одно поколение произошло стремительное «оцифровывание» детства: быстро развивающиеся технологии, прежде всего портативные устройства, обеспечили беспрецедентный доступ к медиаконтенту с раннего возраста, что *сопряжено с замедлением созревания мозга у дошкольников* [7, 8]. Продолжительное время, проведенное у экранов телевизоров или гаджетов в этот критический период, нередко сочетается с дефицитом качественного взаимодействия с родителями, что усугубляет риск неблагоприятных нейрокognитивных исходов. Доказано, что если ребенок смотрит телевизор примерно 5 ч в день, а взрослые – до 10 ч, то времени на общение друг с другом становится меньше. По актуальным оценкам, дети до 9 лет ежедневно проводят за экранами более 2 ч, не считая времени использования устройств в общеобразовательных учреждениях [7, 8]. Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) рекомендует ограничивать экранное время ввиду рисков для развития и здоровья, связанных с чрезмерным и нерелевантным использованием цифровых медиа. К основным неблагоприятным исходам относятся задержка речевого развития, нарушения сна, дефициты исполнительных функций и общих когнитивных способностей, а также *снижение вовлеченности родителей в воспитание детей*. В недавнем исследовании с применением диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии, позволяющей

детально оценить микроструктуру белого вещества и качество проводящих путей, были обследованы 47 здоровых дошкольников (27 девочек и 20 мальчиков), не посещавших детский сад. Перед сканированием дети проходили когнитивное тестирование, а родители заполняли анкеты, касающиеся длительности и характера использования электронных устройств. Было установлено, что в среднем дети проводили за экранами более 2 ч в день, что ассоциировалось с менее зрелой и более дезорганизованной микроструктурой белого вещества во всех областях мозга. Полученные нейровизуализационные данные также согласовывались с результатами поведенческих и когнитивных оценок. Авторы подчеркнули, что речь идет не о повреждении, а о задержке миелинизации и созревания проводящих траекторий на фоне недостатка активной деятельности и социального взаимодействия, критически важного для формирования когнитивных функций в первые годы жизни [9]. К тому же длительное пассивное использование гаджетов способствует снижению уровня физической активности, повышая риск избыточной массы тела и ожирения.

Главной детерминантой IQ личности является генофонд. Питание относится к числу важнейших эпигенетических факторов, способных влиять на развитие мозга и поведение.

Подобно взрослым, у детей ожирение ассоциируется с нарушениями исполнительных функций, хотя эмпирические данные остаются неоднородными. Под

● **Рисунок 1.** Детерминанты коэффициента интеллектуального развития
● **Figure 1.** Determinants of intelligence quotient



Главной детерминантой IQ личности является генофонд. Питание относится к числу важнейших эпигенетических факторов, способных влиять на развитие мозга и поведение. Создано при помощи BioRender.

исполнительными функциями понимают совокупность когнитивных процессов, обеспечивающих планирование, принятие решений, гибкость мышления, рабочую память, сдерживающий контроль, а также регуляцию поведения и эмоций. Дети с избыточной массой тела или ожирением часто демонстрируют более низкие показатели по ряду компонентов исполнительного контроля, включая рабочую память, чувствительность и торможение реакций [10, 11]. На биологическом уровне предложены различные механизмы, связывающие индекс массы тела (ИМТ) с исполнительными функциями. Одна из наиболее распространенных гипотез заключается в том, что нарушение исполнительных функций способствует дисрегуляции пищевого поведения и, как следствие, повышению ИМТ. В крупном исследовании L. Ronan et al. были проанализированы данные 2 700 детей 9–11 лет: оценивалась толщина коры больших полушарий – наружного слоя, представленного серым веществом, связанным с сенсорной обработкой, памятью, эмоциями и речью – и сопоставлялась с ИМТ. Повышенный ИМТ коррелировал со снижением средней толщины коры и ее истончением в префронтальных отделах, критически важных для когнитивного контроля. Эта связь сохранялась после учета возраста, пола, расы, образования родителей, семейного дохода и массы тела при рождении [12].

Влияние метаболических факторов на мозг многогранно и реализуется через гормональные и сосудистые механизмы, рассматриваемые как общие патогенетические пути риска развития деменции и сахарного диабета. В норме инсулин в центральной нервной системе (ЦНС) участвует в нейрогенезе, нейропротекции и противодействии оксидативному стрессу. Формирование периферической инсулинорезистентности и снижение мозговой инсулиновой сигнализации могут нарушать эти функции. Гипергликемия оказывает прямое нейротоксическое действие за счет накопления конечных продуктов гликирования, индуцирующих оксидативное повреждение и гибель нейронов. Эпидемиологические данные согласуются с этим: в когортном исследовании I.K. Wium-Andersen et al. более высокие уровни глюкозы ассоциировались с повышенным риском деменции даже у людей без диабета [13]. На поведенческом и структурно-функциональном уровнях высокое потребление добавленных сахаров связывают с уменьшением объема и толщины отдельных отделов мозга, ухудшением успеваемости в школе у детей, ростом агрессивного поведения, а также с формированием зависимоподобных пищевых паттернов. Научные работы указывают, что повышенные уровни глюкозы, инсулина или гликированного гемоглобина (HbA1c) сопряжены с большим риском нарушения когнитивных функций, включая деменцию, причем в части популяции риск может быть приблизительно вдвое выше, чем у лиц с более низким потреблением сахара. Параллельно отмечается рост выявляемости РАС, что характеризуется нарушениями социального взаимодействия, коммуникации и наличием ограниченного круга интересов. По оценкам, в настоящее время примерно 1 из 100 человек имеет РАС, при этом около

70% пациентов имеют коморбидные состояния, такие как тревога, депрессия и СДВГ¹.

СДВГ рассматривается как полиэтиологическое расстройство, формирующееся за счет взаимодействия генетических и средовых факторов. По данным Всемирной организации здравоохранения, признаки СДВГ выявляются примерно у 10% детей, при этом значительная доля случаев ассоциирована с перинатальными факторами риска. В популяции до 20% детей проявляют выраженную гиперактивность, хотя ее природа остается предметом изучения. Кроме того, у значительной части детского и подросткового населения отмечаются психологические трудности и трудности в обучении, а доля детей с диагностированными психическими расстройствами может достигать 12–13%, что подчеркивает масштаб проблемы. Сообщается о возможной инверсии «эффекта Флинна» – статистического феномена, заключающегося в постепенном повышении показателей коэффициента интеллекта (IQ) с течением лет как в отдельных странах, так и в мировом масштабе. Согласно недавним данным, у когорт, родившихся после 1975 г., показатели IQ демонстрируют снижение примерно на 7 пунктов, в то время как за последние 60–70 лет они повышались примерно на 3 пункта за десятилетие².

ВЛИЯНИЕ ПИТАНИЯ НА РАЗВИТИЕ МОЗГА

Первые 1 000 дней жизни (270 дней внутриутробного периода и последующие 730 дней жизни) представляют собой критическое окно возможностей для оптимального формирования ЦНС. В этот промежуток ЦНС демонстрирует максимальную чувствительность к дефициту как микро-, так и макронутриентов. *Ранний рацион питания ребенка фактически программирует метаболические траектории организма на всю последующую жизнь.* Недостаточное или несбалансированное питание ограничивает нейроразвитие и снижает функциональный потенциал ЦНС. По данным ряда исследований, одной лишь коррекцией рациона возможно повысить показатели интеллектуального развития примерно на 10 пунктов IQ (рис. 2) [3].

Витамины и минералы являются критически важными микронутриентами, обеспечивающими нормальное развитие ребенка – от прегравидарной подготовки до завершения грудного вскармливания (ГВ). Совокупность данных, включая экспериментальные и эпидемиологические наблюдения, свидетельствует о существенном вкладе микронутриентного статуса матери в когнитивные, соматические и метаболические исходы у потомства. Пренатальный прием железа и фолиевой кислоты в регионах с высокой распространенностью железодефицита ассоциирован с лучшими когнитивными исходами у детей, включая рабочую память, самоконтроль

¹ Mental Health of Children and Young People in England 2017 [PAS]. Available at: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/mental-health-of-children-and-young-people-in-england/2017/2017>.

² Fish I. Young people really are getting more stupid: IQs have started to fall by seven points per generation in 'pretty worrying' trend, scientists discover. Daily Mail. 12 June 2018. Available at: <https://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article-5832789/Young-people-really-getting-stupid-iqs-falling-seven-points-generation.html>.

● **Рисунок 2.** Витамин и минералы необходимы для нормального развития ребенка – от этапа планирования беременности до окончания грудного вскармливания

● **Figure 2.** Vitamins and minerals are essential for normal children's development from conception to the end of breastfeeding



Создано при помощи BioRender.

и мелкую моторику в возрасте 7–9 лет, а низкий уровень витамина D (25-OH) у матери на поздних сроках беременности связан с задержкой речевого развития у детей в возрасте 6 мес. Коррекция дефицита цинка во время беременности может обеспечивать долговременные преимущества для нервной системы ребенка, в том числе для вегетативной регуляции сердечно-сосудистой функции в дошкольном возрасте. Даже легкая и умеренная йодная недостаточность у матери ассоциирована со снижением среднего IQ у детей.

Установлено, что неблагоприятное питание в раннем возрасте в сочетании с факторами образа жизни во взрослом периоде повышает риск развития хронической патологии. Совокупность данных указывает на убедительную связь внутриутробной недостаточности микронутриентов с повышенным риском кардиометаболических нарушений, частично опосредованную эпигенетическими механизмами. Наиболее значимыми в этом контексте представляются витамин А, фолиевая кислота, железо и цинк, а также, вероятно, кальций и магний, дефицит которых может нарушать метаболизм, сосудистую функцию и органогенез, что ассоциируется с повышением заболеваемости и смертности в последующие периоды жизни. Часть этих неблагоприятных эффектов демонстрирует межпоколенческую передачу: у потомков второго поколения мужчин, переживших внутриутробное голодание, чаще отмечаются ожирение и сопутствующие заболевания. Таким образом, обеспечение адекватного микронутриентного статуса на этапах планирования беременности, гестации и лактации имеет принципиальное значение для оптимального нейрокогнитивного, соматического и метаболического развития ребенка [14, 15].

ГВ оказывает выраженное краткосрочное и долгосрочное влияние на здоровье ребенка, снижая младенческую

смертность и заболеваемость. Оно ассоциировано с меньшей частотой желудочно-кишечных и аллергических заболеваний при сопоставимых темпах роста с детьми на искусственном вскармливании. Преимущественно на основе данных из стран с высоким уровнем дохода показано, что продолжительное ГВ связано с улучшением результатов тестов IQ. Большинство исследований демонстрируют умеренное дозозависимое повышение когнитивных показателей: разница в баллах варьирует от 0,19 до 0,96 за каждый месяц ГВ. Важным методологическим моментом является IQ матери, который, согласно обзору 2013 г., существенно влияет на оценку ассоциации между ГВ и когнитивными результатами ребенка [16, 17]. В метаанализе В. Koletzko et al. было выявлено повышение IQ на 3,44 балла у детей, вскармливаемых грудью. В рандомизированном эксперименте вербальный, невербальный и общий коэффициенты интеллекта у детей в группе ГВ были выше на 7,5, 2,9 и 5,9 балла соответственно. Эти преимущества сохраняются и во взрослом возрасте: в 30 лет показатели IQ оказались на 3,76 балла выше у участников, получавших ГВ более 12 мес. [18–22]. Дети, вскармливаемые грудью, лучше выполняли школьные тесты и чаще достигали более высокого уровня образования в подростковом и зрелом возрасте. Один из вероятных механизмов включает роль длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот (ДЦПНЖК) (арахидоновой (АК) и докозагексаеновой (ДГК)), концентрация которых у младенцев на ГВ выше, что способствует оптимальному нейроразвитию [22].

Липиды являются важнейшими представителями незаменимых пищевых факторов, включая полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) и комплексные липидные фракции. К ключевым представителям ПНЖК относятся ω -6 и ω -3 жирные кислоты. Линолевая кислота

(ω -6) служит предшественником АК, тогда как из α -линоленовой кислоты (ω -3) посредством многоступенчатых метаболических преобразований синтезируются эйкозапентаеновая кислота и ДГК. АК и ДГК – основные ДЦПНЖК, которые оказывают значимое влияние на нервно-психическое развитие младенцев. Эти жирные кислоты преобладают в липидном составе головного мозга; их активное накопление начинается в 3-м триместре беременности и продолжается до 2 лет жизни ребенка. В форме фосфолипидов ДГК и АК суммарно составляют около 25% общего пула жирных кислот, во многом определяя архитектуру мембран нейронов. ДЦПНЖК критически участвуют в миелинизации, модифицируя состав строительных компонентов, необходимых для биогенеза миелиновой оболочки. ДГК рассматривается как ключевой регулятор нейропластичности. У младенцев АК является физиологически незаменимой ввиду ограниченных возможностей эндогенного синтеза. Она необходима для формирования нейрональных мембран, обеспечения пластичности и процессов регенерации. Для минимизации риска избыточного воспаления и оптимизации нейроразвития критически важно поддержание корректного соотношения ω -3/ ω -6: рандомизированные контролируемые исследования демонстрируют более благоприятные долгосрочные когнитивные исходы у детей при соотношении ДГК к АК 1:1 в составах для детского питания [23].

Учитывая ключевую роль ДГК и АК в созревании головного мозга у детей раннего возраста, их адекватное поступление является критически важным. При этом для части младенцев ГВ остается недоступным по медицинским противопоказаниям у матери, таким как ВИЧ, выраженная гипогалактия, вынужденное раздельное пребывание в родильном доме (недоношенность, перевод в отделение интенсивной терапии), а также по социальным причинам (усыновление, отсутствие матери). Учитывая эти данные, сформировано научное обоснование необходимости обогащения детских смесей ДГК и АК с целью приближения их состава к грудному молоку (ГМ) и обеспечения оптимального развития. Смесей на основе козьего молока (КМ) могут стать линейкой первого выбора для таких детей, т. к. жировая фракция КМ заметно отличается от таковой в коровьем молоке. В частности, она характеризуется меньшим диаметром жировых шариков (средний размер составляет около 3,5 мкм), а также высоким содержанием в составе липидов КМ ДЦПНЖК и среднецепочечных триглицеридов, удельное содержание которых оценивается в 53,95 и 30,83% соответственно. ДЦПНЖК выступают в качестве легко мобилизуемого энергетического субстрата. Следовательно, более быстрый гидролиз и абсорбция жиров КМ обеспечивают оперативное образование энергии, что особенно важно для интенсивно растущего детского организма. Дополнительной особенностью КМ является более высокая доля незаменимых жирных кислот (НЖК) и конъюгированных линолевых кислот. НЖК обладают широким спектром протективных эффектов, включая антиоксидантное, противовоспалительное, антиканцерогенное,

антигипертензивное и антиатерогенное действие, а также благоприятное влияют на иммунную реактивность и стимуляцию роста [24]. Формула на основе КМ Kabrita содержит полный спектр функциональных липидных компонентов, поддерживающих развитие головного мозга. Ее липидный профиль максимально приближен к составу жиров ГМ, включая высокое содержание β -пальмитиновой кислоты (около 42%). В проспективном исследовании «Эволюция младенческой микробиоты под влиянием различных продуктов питания» ($n = 346$) показано, что микробиота детей, получавших указанную смесь, была сопоставима с микробиотой при ГВ (корреляция 94,6%) и демонстрировала наиболее выраженный рост популяций *Bifidobacterium* после 6 мес. использования [25]. Дополнительно смеси на основе КМ избирательно повышали относительную численность *Blautia*, *Roseburia* и *Muribaculum* по сравнению с альтернативными продуктами. Данные метаболомики указывают на активацию биосинтеза желчных кислот и метаболизма АК, при этом соответствующие метаболиты положительно ассоциированы с увеличением перечисленных таксонов [26]. Сформировавшаяся конфигурация микробиоты и метаболического профиля может оказывать благоприятное влияние на ось «кишечник – мозг». Продуценты короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), такие как *Blautia* и *Roseburia*, поддерживают трофику и барьерную функцию кишечного эпителия, а также модулируют нейромедиаторные и иммунные пути. Одновременно желчные кислоты воздействуют на сигнальные пути, сопряженные с процессами нейроразвития. Дополнительное поступление ДГК и АК обеспечивает структурные субстраты для нейрогенеза и синаптогенеза, а также для функции фоторецепторов, что в совокупности потенциально поддерживает когнитивные исходы у младенцев. Следовательно, кишечная микробиота, в составе которой доминируют представители типов *Bacteroides* и *Firmicutes* у здоровых людей, является важным регулятором физиологических функций организма хозяина. Ее влияние реализуется через интегрированные нервные, иммунные, нейроэндокринные и метаболические механизмы, формируя многокомпонентную систему взаимосвязей между кишечником и ЦНС. Ключевыми путями двусторонней коммуникации выступают блуждающий нерв, метаболиты триптофана, а также продукты микробного метаболизма, включая КЦЖК и пептидогликан. Эти медиаторы и сигнальные молекулы обеспечивают передачу информации от кишечника к энтеральной и центральной нервным системам и обратно, поддерживая гомеостаз и участвуя в регуляции поведенческих и вегетативных реакций.

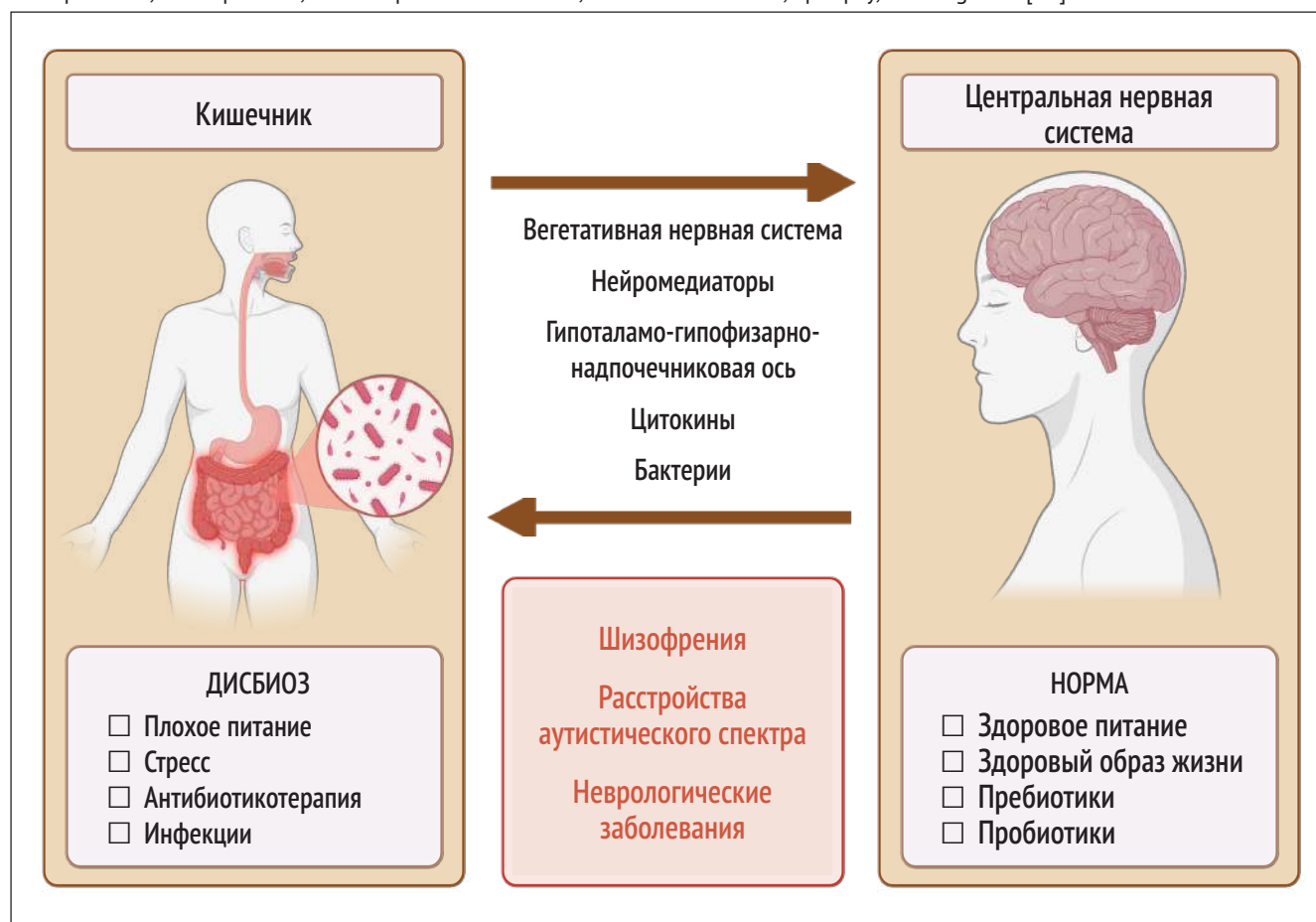
Значимым компонентом оси «кишечник – мозг» является нейротрансмиссия, модулируемая микробиотой. Эти эффекты достигаются как за счет влияния на синтез и метаболизм медиаторов, так и благодаря непосредственной продукции нейроактивных соединений самими микроорганизмами. *Candida*, *Escherichia*, *Enterococcus* и *Streptococcus* относятся к продуцентам серотонина. *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* продуцируют γ -аминомасляную кислоту. *Lactobacillus* синтезируют ацетилхолин,

Bacillus и *Serratia* – дофамин, *Escherichia* и *Saccharomyces* – норадреналин. При увеличении содержания в кишечнике *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Saccharomycetes* или *Streptococcus* может наблюдаться повышение уровня норадреналина, что косвенно отражается на активности симпатической регуляции. Несмотря на способность различных микробов вырабатывать медиаторы, прямое проникновение этих соединений в мозг ограничено гематоэнцефалическим барьером. Вероятность транслокации многих периферических образованных нейромедиаторов в ЦНС минимальна. Исключение составляет γ -аминомасляная кислота, для которой в гематоэнцефалическом барьере описаны соответствующие транспортные системы. В большей степени кишечные медиаторы реализуют свои эффекты опосредованно – через активацию энтеральной нервной системы, которая посредством рефлекторных дуг и блуждающего нерва передает сигналы в структуры головного мозга, а также через системные изменения в иммунной и эндокринной регуляции. Особое место в регуляции нейрохимического баланса занимает метаболизм триптофана. Микробиота кишечника обладает ферментными системами, контролирующими превращения триптофана, что влияет на образование серотонина и связанных

с ним метаболитов. Модулируя доступность триптофана как предшественника серотонина, микроорганизмы воздействуют на синтез серотонина в ЦНС. Эта регуляция дополняется влиянием микробных метаболитов на экспрессию и активность транспортных белков и ферментов, участвующих в нейромедиаторном обмене на уровне кишечной стенки и центральных структур. Таким образом, кишечная микробиота формирует сложную, многоканальную систему сигналов, воздействующую на мозг через нейрональные пути (включая блуждающий нерв и энтеральную нервную систему), метаболиты (КЦЖК, пептидогликан, производные триптофана) и через модификацию синтеза и деградации ключевых нейромедиаторов. Согласованная работа этих механизмов определяет вклад микробиоты в поддержание нейровегетативного баланса, когнитивных и поведенческих функций, а также в устойчивость к стрессорным и воспалительным воздействиям. Логика взаимосвязей в оси «кишечник – мозг» подчеркивает значимость качественного и количественного состава микробиоты для нормальной нейрогуморальной регуляции и открывает перспективы для медицинских вмешательств, направленных на поддержку физиологической коммуникации между кишечником и ЦНС [27–29].

● **Рисунок 3.** Ось «микробиота – кишечник – мозг» в патогенезе нервно-психических и неврологических заболеваний, таких как депрессия, шизофрения, расстройства аутистического спектра, болезнь Паркинсона, эпилепсия и мигрень [31]

● **Figure 3.** The microbiota-gut-brain axis in the pathogenesis of neurologic and neuropsychological disorders such as depression, schizophrenia, autism spectrum disorders, Parkinson's disease, epilepsy, and migraine [31]



Недавние нейробиологические исследования убедительно демонстрируют ассоциации между изменениями кишечного микробиома, спектром микробных метаболитов и широким кругом нервно-психических состояний, включая РАС, депрессию, тревожность, шизофрению, нарушения пищевого поведения и нейрокогнитивные дефициты (рис. 3). Продолжающиеся исследования на животных моделях и в клинических популяциях, интегрирующие многослойные данные (геномика, эпигеномика, микробиом, метаболомика) и продвинутые статистические подходы, формируют основу для создания новых профилактических и терапевтических подходов, ориентированных на модификацию микробиоты и ее метаболитических сетей с целью снижения бремени нервно-психических расстройств [30].

Выводы

Совокупность научных данных свидетельствует, что для гармоничного созревания ключевых систем организма младенца – прежде всего пищеварительной и ЦНС – необходимо гарантировать адекватное поступление незаменимых питательных веществ. При отсутствии ГВ научно обоснованный выбор соответствующей детской смеси обеспечивает оптимальные условия для соматического роста и нейрокогнитивного развития, формируя тем самым прочную основу для благоприятных долгосрочных исходов здоровья.



Поступила / Received 15.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2025
Принята в печать / Accepted 01.10.2025

Список литературы / References

1. Saraceno B. The WHO World Health Report 2001 on mental health. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2002;11(2):83–87. <https://doi.org/10.1017/s1121189x00005546>.
2. DeSilva JM, Traniello JFA, Claxton AG, Fannin LD. When and Why Did Human Brains Decrease in Size? A New Change-Point Analysis and Insights From Brain Evolution in Ants. *Front Ecol Evol.* 2021;9:742639. <https://doi.org/10.3389/fevo.2021.742639>.
3. Cohen Kadosh K, Muhardi 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>.
4. Blank SC, Scott SK, Murphy K, Warburton E, Wise RJ. Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain.* 2002;125(Pt 8):1829–1838. <https://doi.org/10.1093/brain/awf191>.
5. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19(3):123–137. <https://doi.org/10.1038/nrn.2018.1>.
6. Lopuszanska U, Samardakiewicz M. The Relationship Between Air Pollution and Cognitive Functions in Children and Adolescents: A Systematic Review. *Cogn Behav Neurol.* 2020;33(3):157–178. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000235>.
7. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association Between Portable Screen-Based Media Device Access or Use and Sleep Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016;170(12):1202–1208. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2341>.
8. Hutton JS, Lin L, Gruber R, Berndsen J, DeWitt T, Van Ginkel JB, Ammerman RT. Shared Reading and Television Across the Perinatal Period in Low-SES Households. *Clin Pediatr.* 2018;57(8):904–912. <https://doi.org/10.1177/0009922817737077>.
9. Hutton JS, Dudley J, Horowitz-Kraus T, DeWitt T, Holland SK. Associations Between Screen-Based Media Use and Brain White Matter Integrity in Preschool-Aged Children. *JAMA Pediatr.* 2020;174(1):e193869. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.3869>.
10. Liang J, Matheson BE, Kaye WH, Boutelle KN. Neurocognitive correlates of obesity and obesity-related behaviors in children and adolescents. *Int J Obes.* 2014;38(4):494–506. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.142>.
11. Verbeken S, Braet C, Lammertyn J, Goossens L, Moens E. How is reward sensitivity related to bodyweight in children? *Appetite.* 2012;58(2):478–483. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2011.11.018>.
12. Ronan L, Alexander-Bloch A, Fletcher PC. Childhood Obesity, Cortical Structure, and Executive Function in Healthy Children. *Cereb Cortex.* 2020;30(4):2519–2528. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz257>.
13. Wium-Andersen IK, Rungby J, Jørgensen MB, Sandbæk A, Osler M, Wium-Andersen MK. Risk of dementia and cognitive dysfunction in individuals with diabetes or elevated blood glucose. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29:e43. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000374>.
14. Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, Moore SE, Oken E, Poston L et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(Suppl. 4):S213–S253. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5).
15. Darnton-Hill I, Mkpuru UC. Micronutrients in pregnancy in low- and middle-income countries. *Nutrients.* 2015;7(3):1744–1768. <https://doi.org/10.3390/nu7031744>.
16. Horta BL, Victora CG. *Long-term effects of breastfeeding: a systematic review.* Geneva: World Health Organization; 2013. 74 p. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241505307>.
17. McGowan C, Bland R. The Benefits of Breastfeeding on Child Intelligence, Behavior, and Executive Function: A Review of Recent Evidence. *Breastfeed Med.* 2023;18(3):172–187. <https://doi.org/10.1089/bfm.2022.0192>.
18. Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* 2015;104(467):14–19. <https://doi.org/10.1111/apa.13139>.
19. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):578–584. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.5.578>.
20. Brion MJ, Lawlor DA, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Araújo CL et al. What are the causal effects of breastfeeding on IQ, obesity and blood pressure? Evidence from comparing high-income with middle-income cohorts. *Int J Epidemiol.* 2011;40(3):670–680. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr020>.
21. Victora CG, Horta BL, Loret de Mola C, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP et al. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health.* 2015;3(4):e199–e205. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)70002-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)70002-1).
22. Koletzko B, Agostoni C, Carlson SE, Clandinin T, Hornstra G, Neuringer M et al. Long chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFA) and perinatal development. *Acta Paediatr.* 2001;90(4):460–464. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00452.x>.
23. Захарова ИН, Оробинская ЯВ, Чурилова ВД, Киселева ЕС. Питание ребенка как фактор, регулирующий взаимодействие оси «микробиота – кишечник – мозг». *Медицинский совет.* 2025;19(19):100–113. <https://doi.org/10.21518/ms2025-250>.
24. Захарова ИН, Оробинская ЯВ, Чурилова ВД, Киселева ЕС. Child nutrition as a factor regulating microbiota-gut-brain interactions. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):100–113. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-250>.
25. Захарова ИН, Сугян НГ, Оробинская ЯВ. Влияние смесей на основе козьего молока на здоровье ребенка. *Медицинский совет.* 2024;18(11):93–99. <https://doi.org/10.21518/ms2024-260>.
26. Захарова ИН, Сугян НГ, Оробинская ЯВ. The effect of goat-milk-based formulas on infant health. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(11):93–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-260>.
27. Wang J, Liu X, Ma H, Yin X, Zhang X, Wen J et al. The evolution of infants' gut microbiota under different feeding regimes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021. Available at: https://ausnutria-nutrition-institute.com/app/uploads/2021/06/6126_AUSNUTRIA_WCPGHAN_Poster_Microbiota_A0_i.pdf.
28. Chen Q, Yin Q, Xie Q, Liu S, Guo Z, Li B. Elucidating gut microbiota and metabolite patterns shaped by goat milk-based infant formula feeding in mice colonized by healthy infant feces. *Food Chem.* 2023;410:135413. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135413>.

27. Dinan TG, Stilling RM, Stanton C, Cryan JF. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior. *J Psychiatr Res.* 2015;63:1–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>.
28. Reardon S. Gut-brain link grabs neuroscientists. *Nature.* 2014;515(7526):175–177. <https://doi.org/10.1038/515175a>.
29. De Caro C, Iannone LF, Citraro R, Striano P, De Sarro G, Constanti A et al. Can we 'seize' the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev.* 2019;107:750–764. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.002>.
30. Kim YK, Shin C. The Microbiota-Gut-Brain Axis in Neuropsychiatric Disorders: Pathophysiological Mechanisms and Novel Treatments. *Curr Neuropsychopharmacol.* 2018;16(5):559–573. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170915141036>.
31. Socata K, Doboszewska U, Szopa A, Serefko A, Włodarczyk M, Zielińska A et al. The role of microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric and neurological disorders. *Pharmacol Res.* 2021;172:105840. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105840>.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени 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; врач-педиатр, Поликлиника «Мама и малыш», Химкинская клиническая больница; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@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; 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; Pediatrician, Mother and Baby Outpatient Clinic, Khimki Clinical Hospital; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Эффективность и безопасность растительного лекарственного препарата в комплексной терапии острого пиелонефрита у детей раннего возраста

А.И. Сафина, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Казанская государственная медицинская академия – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36

Резюме

Введение. Растущая антибактериальная резистентность возбудителей инфекций мочевой системы у детей и риск развития рецидивов заболевания обуславливают необходимость поиска наиболее безопасных путей улучшения результатов лечения. **Цель.** Оценить эффективность применения препарата Канефрон® Н в сочетании с антибактериальной терапией у детей в возрасте от 1 до 3 лет с острым неосложненным пиелонефритом для повышения эффективности терапии, снижения риска повреждения паренхимы и более быстрого восстановления функции почек.

Материалы и методы. Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование в 2 группах: 1-я группа (50 детей) получала антибактериальную терапию и препарат Канефрон® Н в течение 10–14 дней, 2-я группа (50 детей) – только антибактериальную терапию. Длительность наблюдения за пациентами составила 60 дней, период активного лечения – 10–14 дней, последующее наблюдение – 1,5 мес. Оценивали клинические и лабораторные данные, парциальные функции почек, ферментурию (ЩФ, ЛДГ, ГГТ), метаболические нарушения.

Результаты и обсуждение. Средняя продолжительность клинических проявлений и мочевого синдрома в 1-й группе была на 2–3 дня меньше, чем во 2-й. Уменьшение воспалительного процесса сопровождалось нормализацией функционального состояния почек к 15-му дню у 85% больных 1-й группы, что было достоверно лучше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе (49%). У пациентов 1-й группы, в отличие от пациентов 2-й группы, снижалась также экскреция оксалатов и кальция с мочой ($p < 0,05$). Особое внимание заслуживает более быстрая нормализация уровня ферментурии у больных 1-й группы.

Выводы. Комбинированная терапия с включением фитопрепарата способствовала более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания, снижению активности воспалительного процесса и выраженности мочевого синдрома, уменьшала ферментурию и оксалатно-кальциевую кристаллургию, а также улучшала процессы канальцевой реабсорбции.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, функции почек, ранний возраст, комбинированная терапия, растительный препарат, Канефрон Н

Для цитирования: Сафина АИ. Эффективность и безопасность растительного лекарственного препарата в комплексной терапии острого пиелонефрита у детей раннего возраста. *Медицинский совет.* 2025;19(19):193–199. <https://doi.org/10.21518/ms2025-368>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of herbal medicine in complex therapy of acute pyelonephritis in young children

Asiya I. Safina, <https://orcid.org/0000-0002-3261-1143>, safina_asia@mail.ru

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 36, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

Abstract

Introduction. Growing antibacterial resistance of urinary tract infection pathogens in children and the risk of relapses necessitate finding the safest ways to improve treatment outcomes.

Aim. To evaluate the effectiveness of taking Canephron® N in combination with antibacterial therapy in children aged 1 to 3 years with acute uncomplicated pyelonephritis to increase the effectiveness of therapy with a reduced risk of parenchyma damage and faster recovery of renal function.

Materials and methods. A prospective, open, randomized study was conducted in 2 groups of sick children: Group 1 (50 children) received antibacterial therapy and Canephron® N for 10–14 days, Group 2 (50 children) – only antibacterial therapy. The duration of observation of patients was 60 days, the period of active treatment was 10–14 days, follow-up was 1.5 months. Clinical and laboratory data, partial renal functions, enzymuria (ALP, LDH, GGT), metabolic disorders were assessed.

Results and discussion. The average duration of clinical manifestations and urinary syndrome in Group 1 was 2–3 days less than in patients in Group 2. A decrease in the inflammatory process was accompanied by normalization of the functional state of the kidneys by day 15 in 85% of patients in Group 1, which was significantly better ($p < 0.05$) than in Group 2 (49%). In patients of Group 1, in contrast to patients of Group 2, the excretion of oxalates and calcium in urine also decreased ($p < 0.05$). Particular attention should be paid to the faster normalization of the level of fermenturia in patients of Group 1.

Conclusions. Combination therapy with the inclusion of a herbal preparation contributed to a faster elimination of clinical manifestations of the disease, a decrease the activity of the inflammatory process and the severity of urinary syndrome, reduced fermenturia, oxalate-calcium crystalluria and improved the processes of tubular reabsorption.

Keywords: acute pyelonephritis, renal function, early age, combination therapy, herbal medicine, Canephron N

For citation: Safina Al. Efficacy and safety of herbal medicine in complex therapy of acute pyelonephritis in young children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):193–199. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-368>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются наиболее распространенными бактериальными инфекциями у детей, особенно в раннем возрасте [1–3]. Острый пиелонефрит у детей, сопровождающийся фебрильной лихорадкой, является основной причиной повреждения паренхимы почек, что в 10–30% случаев приводит к формированию почечных «рубцов» (нефросклероз) с последующим риском развития хронической болезни почек [2–5]. По данным многоцентровых исследований, частота рубцевания почек после 1 эпизода фебрильной ИМС составила 2,8%, после 2 фебрильных ИМС – 25,7%, а после 3 – 28,6% [6]. Для лечения острого пиелонефрита у детей обычно используется эмпирическая антибактериальная терапия цефалоспорины третьего поколения или «защищенными» пенициллинами в течение 7–14 дней в зависимости от тяжести заболевания. Поиск путей оптимизации лечения острого пиелонефрита с целью снижения риска повреждения почек и повышения эффективности терапии является на сегодняшний день весьма актуальной задачей. Назначение растительных лекарственных препаратов, таких как Канефрон® Н, доказало свою эффективность в лечении инфекций мочевой системы у детей [7, 8]. Канефрон® Н (Bionorica, Германия) – лекарственный препарат, одобренный в 31 стране для лечения инфекций мочевой системы у взрослых и детей. В его состав входят трава золототысячника (*Centaurii herba*), корень любистока (*Levistici radix*), листья розмарина (*Rosmarini folium*) [9]. Канефрон® Н обладает так называемыми многоцелевыми свойствами – спазмолитическим [10], мочегонным [11], антиоксидантным [12], антиадгезивным [13], противовоспалительным и антиноцицептивным [14]. Препарат разрешен к применению у детей старше 1 года, выпускается для детей раннего возраста в форме раствора для приема внутрь. Эффективность препарата Канефрон® Н была продемонстрирована в ряде клинических исследований как у взрослых [15–17], так и у детей [18]. Было установлено, что препарат эффективен для длительной антибактериальной профилактики ИМС у детей [19], в том числе у пациентов, перенесших хирургическую коррекцию пузырно-мочеточникового рефлюкса степени III–IV [20]. У детей 5–17 лет с острым пиелонефритом Канефрон® Н в сочетании с антибактериальной терапией способствует более быстрому исчезновению симптомов мочевого синдрома [21]. Однако растущая антибактериальная резистентность возбудителей инфекций мочевой системы у детей и риск развития рецидивов заболевания требуют поиска безопасных способов улучшения результатов

лечения. Этому способствует также риск повреждения паренхимы почек даже при первой атаке пиелонефрита, особенно если он протекает на фоне выраженного воспаления, что особенно характерно для детей раннего возраста.

Целью исследования была оценка применения препарата Канефрон® Н (Bionorica SE, Германия) в сочетании с антибактериальной терапией у детей в возрасте от 1 до 3 лет с острым неосложненным пиелонефритом для повышения эффективности терапии, снижения риска повреждения паренхимы и более быстрого восстановления функции почек.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одноцентровое проспективное открытое рандомизированное исследование дополнительной терапии в параллельных группах было проведено на базе Городской детской больницы №1 г. Казани с октября 2023 г. по июнь 2024 г. Исследование проводилось в соответствии с единым протоколом, одобренным локальным этическим комитетом. Также было получено информированное согласие родителей на участие детей в исследовании.

Критерии включения в исследование:

- подтвержденный диагноз «острый неосложненный пиелонефрит»;
- возраст от 1 до 3 лет.

Критерии исключения:

- нарушения функции почек в анамнезе;
- врожденные пороки развития органов мочевой системы и нарушения уродинамики;
- сопутствующие инфекции (например, ОРВИ);
- возраст старше 3 лет.

В исследование было включено 100 детей с острым неосложненным пиелонефритом в возрасте от 1 до 3 лет. Средний возраст детей составил 14–15 мес., при этом среди участников преобладали девочки (60%) (табл. 1). Пациенты были распределены на 2 группы методом простой рандомизации:

- **1-я группа (основная)** – 50 детей раннего возраста, которые получали антибактериальную терапию цефалоспорины третьего поколения или «защищенными» пенициллинами в течение 10–14 дней и Канефрон® Н в возрастной дозировке: по 15 капель 3 раза в течение 2 нед.
- **2-я группа (сравнения)** – 50 детей раннего возраста, которые получали для лечения острого пиелонефрита только антибактериальную терапию: цефалоспорины третьего поколения или «защищенные» пенициллины в течение 10–14 дней.

Во время лечения пациенты не получали других лекарственных средств, за исключением антипиретиков, которые использовались по показаниям.

Длительность наблюдения за пациентами составила 60 дней, период активного лечения – 10–14 дней, последующее наблюдение – 1,5 мес. Оценка результатов лечения проводилась исходно при поступлении ребенка в стационар (до начала лечения), далее на 5-й, 10-й и 15-й день лечения.

Для оценки результатов лечения была использована шкала балльной оценки основных клинико-лабораторных показателей, отражающая *суммарный показатель активности воспалительного процесса* (ΣАВП), разработанный А.И. Сафиной для данного исследования (табл. 2).

Оценивали также *парциальные функции почек* по величине клубочковой фильтрации, уровню мочевины в крови, суточной экскреции аминокислот, аммиака, пробе Зимницкого и канальцевой реабсорбции фосфатов, уровню микроальбуминурии в суточной моче до начала лечения и на 15-й день терапии.

Характер *метаболических нарушений* уточнялся на основании типа кристаллурии, суточной экскреции оксалатов и мочевой кислоты, уровня урикемии, экскреции кальция и неорганических фосфатов до начала лечения в 1-й день и на 15-й день терапии. Определение концентрации щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) проводили в свежесобранной утренней порции мочи, которую центрифугировали и диализировали, а затем проводили определение активности ферментов кинетическими ферментными методами с помощью автоанализатора Express Plus (Ciba-Corning, Англия) и диагностических наборов фирмы LabSystem (Финляндия) с последующим пересчетом на 1 г креатинина в моче. Ферменты мочи – ЛДГ, ГГТ и ЩФ – являются доступным и неинвазивным методом исследования повреждения клеток почечного эпителия. Их повышение в моче свидетельствует о преимущественном поражении тубулоинтерстициальной ткани почек у детей. Ферменты определяли до начала лечения и на 10-й день терапии, далее еженедельно в течение 2 мес. после завершения лечения. В среднем было проведено от 8 до 10 определений ферментурии за весь период наблюдения у каждого пациента.

Для сравнения показателей ферментурии, функции почек и метаболических нарушений использовали данные обследования 40 здоровых детей того же возраста. Использовались данные, полученные автором в более ранних исследованиях¹.

Для статистического анализа и графического представления результатов использовались программные пакеты Microsoft Excel (Office 2010) и Statistica 5.5. Для парных сравнений использовался знаковый ранговый критерий Вилкоксона, а для групповых сравнений – U-критерий Манна – Уитни. Для сравнения частот использовался точный критерий Фишера. Значение $p \leq 0,05$ считалось значимым.

● **Таблица 1.** Распределение детей с острым неосложненным пиелонефритом в зависимости от возраста и пола ($p > 0,05$)

● **Table 1.** Age and sex distribution of children with acute uncomplicated pyelonephritis ($p > 0.05$)

Показатели	1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)
Количество больных (n)	50	50
Средний возраст детей (мес.)	15,5 ± 1,4	14,7 ± 1,8
Мальчики	8 (40%)	12 (40%)
Девочки	12 (60%)	18 (60%)
1-й эпизод острого пиелонефрита	17 (85%)	26 (87%)
2–3-й эпизод острого пиелонефрита	3 (15%)	4 (13%)

● **Таблица 2.** Суммарный показатель активности воспалительного процесса (ΣАВП)

● **Table 2.** Total inflammatory process activity score (ΣIPA)

Показатели	Оценка	Баллы
Тяжесть состояния	удовлетворительное	0
	относительно	1
	удовлетворительное	2
	средней тяжести	3
Лихорадка	отсутствует ($\leq 37^\circ\text{C}$)	1
	субфебрильная	2
	фебрильная	3
Лейкоцитоз, абс. число	<10 000	1
	10 000–20 000	2
	>20 000	3
СО ₂ , мм/час	<10	1
	10–20	2
	20–40	3
	>40	4
СРБ	отр.	0
	+	1
	++	2
	+++	3
Лейкоцитурия в анализе мочи по Нечипоренко	<2 000	1
	2 000–5 000	2
	5 000–10 000	3
	10 000–20 000	4
	20 000–50 000	5
	>50 000	6
Бактериурия	нет	0
	<10 ³	1
	10 ³ –10 000	2
	>10 000	3
Микроальбуминурия	нет	0
	да	1
ЩФ в моче (МЕ/г креатинина)	1–6 мес.: <22; 6–12 мес.: <20; 1–3 года: <15	1
	1–6 мес.: ≥22; 6–12 мес.: ≥20; 1–3 года: ≥15	2
ЛДГ в моче (МЕ/г креатинина)	<12	1
	≥12	2
Минимальное количество баллов		6
Максимальное количество баллов		30

Примечание. СО₂ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; ЩФ – щелочная фосфатаза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

¹ Сафина АИ. Клинико-патогенетическая роль бактериальных и вирусных инфекций в развитии и прогрессировании пиелонефрита у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.09. Нижний Новгород: 2005. 48 с. Режим доступа: <https://www.dissercat.com/content/kliniko-patogeneticheskaya-rol-bakterialnykh-i-virusnykh-infektsii-v-razviti-i-i-progressirov>.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходный показатель Σ АВП (рис. 1) до начала лечения у пациентов 2 групп достоверно не различался ($p > 0,05$), но уже к 5-му дню терапии отмечалось статистически достоверное различие показателей у детей 1-й и 2-й группы ($p < 0,05$), которое сохранялось и на 15-й день терапии.

Средняя продолжительность клинических проявлений и мочевого синдрома у пациентов 1-й группы была достоверно меньше, чем во 2-й (рис. 2).

Лабораторные показатели крови и мочи до начала лечения у детей не имели существенных различий (табл. 3). Анализ изменений лабораторных показателей на 10-й день терапии показал, что у детей 1-й группы наблюдались более выраженные положительные изменения. У них, в отличие от пациентов группы сравнения, отмечалось снижение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ), нормализация уровня лейкоцитов в моче и исчезновение бактериурии.

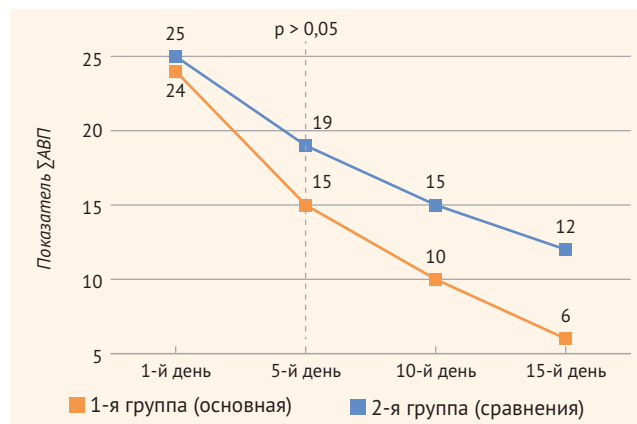
Уровень ферментов в моче (табл. 4) до начала лечения у пациентов сравниваемых групп не различался, отмечалось повышение показателей ЛДГ, ГГТ и ЩФ по сравнению с нормой, что свидетельствовало о тубулоинтерстициальном повреждении ($p > 0,05$). На 10-й день терапии уровень ферментов в моче у больных 1-й группы был достоверно меньше, чем в группе сравнения. Во 2-й группе показатели ГГТ, ЛДГ и ЩФ на 10-й день терапии оставались повышенными по сравнению с нормальными значениями ($p < 0,05$). У детей, получавших комбинированную терапию с включением препарата Канефрон® Н (1-я группа), уровень ЩФ и ЛДГ на 10-й день лечения приходил в норму, только уровень ГГТ оставался несколько повышенным, однако был в 1,58 раза ниже, чем в группе сравнения (2-я группа) ($p < 0,05$).

Нормализация уровня ГГТ в моче у больных 1-й группы происходила в среднем на $28,1 \pm 1,7$ дня, в группе сравнения – на $47,5 \pm 3,2$ дня (рис. 3). Таким образом, у больных 1-й группы отмечалась более быстрая положительная динамика, чем у больных 2-й группы ($p < 0,05$). У больных 1-й группы также отмечалось более быстрое улучшение показателей ЛДГ и ЩФ по сравнению со 2-й группой ($p < 0,05$).

Уменьшение воспалительного процесса сопровождалось нормализацией функционального состояния

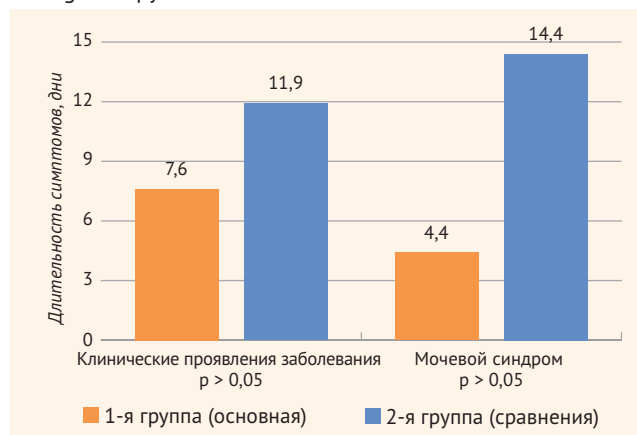
почек к 15-му дню у 85% больных 1-й группы, что было достоверно лучше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе (49%). Изменения показателей функционального состояния почек у пациентов обеих групп до начала лечения

● **Рисунок 1.** Динамика суммарной оценки тяжести симптомов у пациентов с пиелонефритом в 2 группах на фоне терапии
● **Figure 1.** Changes in total symptom severity scores in patients with pyelonephritis in 2 groups during therapy



● **Рисунок 2.** Средняя продолжительность клинических проявлений и мочевого синдрома у пациентов с пиелонефритом в 2 группах на фоне терапии

● **Figure 2.** Average duration of clinical manifestations and urinary syndrome in patients with pyelonephritis in 2 groups during therapy



● **Таблица 3.** Изменения лабораторных показателей крови и мочи у пациентов с пиелонефритом на фоне терапии

● **Table 3.** Changes in laboratory blood and urine test results in patients with pyelonephritis during therapy

Показатель	1-я группа (основная) n = 50		2-я группа (сравнения) n = 50	
	До начала терапии (0-й день)	10-й день	До начала терапии (0-й день)	10-й день
СОЭ, мм/час	21,33 ± 1,47*	10,97 ± 1,05* ^	19,61 ± 1,87*	15,89 ± 1,25* #
Лейкоциты в крови, тыс.	9,05 ± 0,74*	6,88 ± 0,80* #	8,80 ± 0,74*	6,93 ± 0,78* #
СРБ (% положительных анализов)	71,0 ± 3,4*	14,2 ± 1,1* #	70,0 ± 1,4*	21,5 ± 2,0* #
Лейкоцитурия, тыс.	37,93 ± 5,66*	1,25 ± 1,03* #	36,32 ± 6,06*	5,95 ± 1,43* #
Эритроцитурия, тыс.	4,28 ± 0,96*	0,92 ± 0,16* #	4,10 ± 0,52*	1,62 ± 0,11* #
Бактериурия (% положительных анализов)	91,0 ± 3,4*	–	89,0 ± 1,4*	5,5 ± 2,0* #

Примечание. СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок. Достоверная разница показателей ($p < 0,05$): * – с нормой; # – с 1-м днем лечения; ^ – с группой сравнения.

● **Таблица 4.** Изменения показателей ферментурии у пациентов с острым неосложненным пиелонефритом в 2 группах на фоне терапии

● **Table 4.** Changes in enzymuria results in patients with acute uncomplicated pyelonephritis in 2 groups during therapy

Показатель, МЕ/г креатинина	Нормальные значения	1-я группа (основная) n = 50		2-я группа (сравнения) n = 50	
		0-й день	10-й день	0-й день	10-й день
ЛДГ	10,45 ± 1,72	30,59 ± 2,43*	11,34 ± 1,20 [#] ^	32,59 ± 2,43*	15,41 ± 1,06* [#]
ГГТ	41,26 ± 1,52	131,37 ± 2,15*	59,98 ± 2,60* [#] ^	121,10 ± 2,23*	94,69 ± 3,16* [#]
ЩФ	15,44 ± 2,44	59,80 ± 0,83*	17,81 ± 1,59 [#] ^	58,69 ± 1,13*	34,68 ± 2,65* [#]

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза. Достоверная разница показателей ($p < 0,05$): * – с нормой; ^ – с 1-м днем лечения; ^ – с группой сравнения.

характеризовались повышением уровня креатинина крови, снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), канальцевой реабсорбции, реабсорбции фосфатов, максимального удельного веса мочи, секреции аммиака и увеличением экскреции аминокислот и микроальбуминов с мочой (табл. 5). После лечения у больных 1-й и 2-й группы отмечалось одинаковое снижение креатинина в крови, увеличение СКФ, максимального удельного веса мочи, секреции аммиака. У пациентов 1-й группы отмечалось улучшение показателей канальцевой реабсорбции, реабсорбции фосфатов и реабсорбции микроальбуминов в проксимальных канальцах, в отличие от больных 2-й группы. У детей 2-й группы величина канальцевой реабсорбции и реабсорбции фосфатов на 15-й день лечения не отличалась от показателей в 1-й день, а экскреция микроальбуминов с мочой, хотя и снижалась, была достоверно выше, чем у детей 1-й группы.

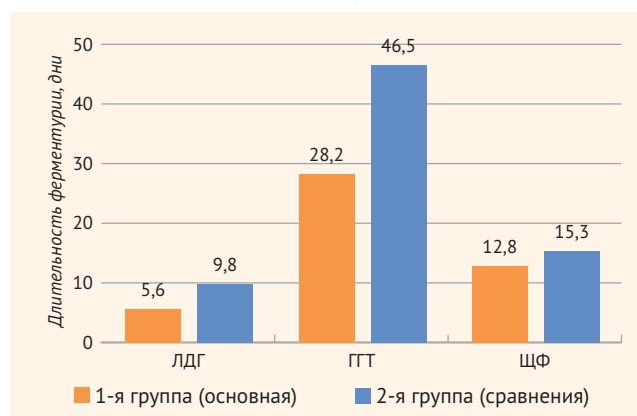
Следовательно, у пациентов 1-й группы, получавших комбинированную терапию с включением препарата Канефрон® Н, отмечалось более быстрое восстановление канальцевых функций почек на фоне более быстрого восстановления структуры эпителия канальцев, о чем свидетельствует нормализация показателей ферментурии в моче.

Метаболические нарушения у пациентов в обеих группах до начала лечения характеризовались повышением уровня мочевой кислоты в сыворотке и экскреции мочевой и щавелевой кислоты с мочой (табл. 6). После лечения у пациентов 1-й и 2-й группы отмечалось одинаковое снижение уровня мочевой кислоты в крови и моче. В отличие от пациентов 2-й группы, у пациентов 1-й группы снижалась также экскреция оксалатов и кальция с мочой ($p < 0,05$). Следовательно, комбинированная терапия с включением лекарственного комбинированного фитопрепарата Канефрон® Н приводила к снижению вторичной оксалатно-кальцевой кристаллурии у детей с острым пиелонефритом на фоне более быстрого уменьшения воспаления и восстановления функции канальцев.

Нежелательных явлений при использовании препарата Канефрон® Н у детей раннего возраста с острым неосложненным пиелонефритом в процессе лечения зарегистрировано не было. При назначении препарата детям до 1 года побочных эффектов и нежелательных явлений, в том числе аллергических реакций, также не отмечалось, как и отказа родителей от назначенного препарата.

● **Рисунок 3.** Средняя продолжительность ферментурии (дни) у пациентов при различных режимах терапии

● **Figure 3.** Average duration of enzymuria (days) in patients who received different therapy regimens



Полученные нами данные сопоставимы с результатами ранее проведенных исследований, в которых было показано более быстрое исчезновение мочевого синдрома у детей 5–17 лет с острым пиелонефритом при назначении препарата Канефрон® Н в сочетании с антибактериальной терапией [21], а также более быстрое и значимое снижение частоты и выраженности метаболических нарушений [22].

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование комплексного лекарственного фитотерапевтического препарата Канефрон® Н в сочетании с антибактериальной терапией при лечении острого пиелонефрита у детей раннего возраста способствовало более быстрой ликвидации клинических проявлений заболевания, снижению активности воспалительного процесса и исчезновению мочевого синдрома, уменьшало ферментурию, оксалатно-кальцевую кристаллурию и улучшало процессы канальцевой реабсорбции, что свидетельствует о положительном влиянии на морфофункциональное состояние канальцев и ускоренном восстановлении функции почек у детей.

С учетом полученных данных, Канефрон® Н рекомендуется включать в комплексную терапию острого пиелонефрита у детей раннего возраста для профилактики повреждения паренхимы почек и более быстрого восстановления их функции. Канефрон® Н

● **Таблица 5.** Изменения показателей функционального состояния почек у пациентов с пиелонефритом при различных режимах терапии

● **Table 5.** Changes in kidney function test results in patients with pyelonephritis who received different therapy regimens

Показатели	Нормальные значения	1-я группа (основная) n = 50		2-я группа (сравнения) n = 50	
		0-й день	15-й день	0-й день	15-й день
Креатинин крови, мг/дл	0,50 ± 0,02	0,58 ± 0,03*	0,52 ± 0,04 [#]	0,57 ± 0,02*	0,51 ± 0,02 [#]
Клубочковая фильтрация, мл/мин × 1,73 м ²	100,1 ± 4,9	69,03 ± 4,02*	103,83 ± 7,01 [#]	72,71 ± 3,02*	101,72 ± 2,58 [#]
Канальцевая реабсорбция, %	99,7 ± 0,03	98,07 ± 0,10*	99,88 ± 0,10*	98,16 ± 0,65*	99,01 ± 0,16*
Максимальное значение уд. веса мочи	1023,1 ± 1,0	1016,6 ± 1,5*	1020,6 ± 0,87 [#]	1017,3 ± 1,15*	1019,2 ± 0,63 [#]
Канальцевая реабсорбция фосфатов, %	94,5 ± 1,2	89,82 ± 1,24*	94,94 ± 1,59[#] ^	90,41 ± 1,32*	91,01 ± 0,98*
Аминный азот мочи, мг/сут	3,86 ± 0,41	5,15 ± 0,45*	3,81 ± 0,28 [#]	4,96 ± 0,41*	3,93 ± 0,19 [#]
Аммиак мочи, мг/кг	12,49 ± 0,98	5,24 ± 0,54*	10,15 ± 0,83 [#]	4,90 ± 0,65*	9,92 ± 0,76 [#]
Микроальбумины мочи, мг/сут	58,3 ± 2,5	198,1 ± 2,6*	64,8 ± 3,6[#] ^	201,7 ± 3,1*	98,2 ± 4,1 [#]

Примечание. Достоверная разница показателей (p < 0,05): * – с нормой; [#] – с 1-м днем; ^ – со 2-й группой.

● **Таблица 6.** Изменения метаболических показателей у пациентов с пиелонефритом при различных режимах терапии

● **Table 6.** Changes in metabolic parameters in patients with pyelonephritis who received different therapy regimens

Показатели	Нормальные значения	1-я группа (основная) n = 20		2-я группа (сравнения) n = 25	
		0-й день	15-й день	0-й день	15-й день
Мочевая кислота крови, мг/дл	2,26 ± 0,14	4,29 ± 0,13*	3,42 ± 0,08 [#]	4,16 ± 0,12*	3,46 ± 0,09 [#]
Мочевая кислота мочи, мг/кг/сут	14,7 ± 1,3	18,2 ± 0,9*	14,5 ± 0,6 [#]	17,8 ± 0,7*	15,7 ± 0,9 [#]
Щавелевая кислота мочи, мг/кг/сут	0,52 ± 0,01	0,98 ± 0,07*	0,57 ± 0,03[#] ^	0,85 ± 0,02*	0,73 ± 0,06*
Кальций мочи, мг/кг	1,81 ± 0,12	1,97 ± 0,12	1,48 ± 0,19[#]	2,01 ± 0,17	1,86 ± 0,16

Примечание. Достоверная разница показателей (p < 0,05): * – с нормой; [#] – до лечения; ^ – со 2-й группой.

следует назначать согласно инструкции к лекарственному препарату. Важно отметить, что использование препарата Канефрон® Н в лечении острого пиелонефрита у детей от 3 мес. до 1 года является безопасным и эффективным. Длительность курса терапии не должна ограничиваться 10 днями, поскольку паренхиматозное

повреждение (повышение ГГТ в моче) сохраняется как минимум до 28-го дня, т. е. продолжительность терапии должна составлять не менее 4 нед.



Поступила / Received 05.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2025
Принята в печать / Accepted 28.08.2025

Список литературы / References

- Breinbjerg A, Jørgensen CS, Frøkiær J, Tullus K, Kamperis K, Rittig S. Risk factors for kidney scarring and vesicoureteral reflux in 421 children after their first acute pyelonephritis, and appraisal of international guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(9):2777–2787. <https://doi.org/10.1007/s00467-021-05042-7>.
- Hoen LA, Bogaert G, Radmayr C, Dogan HS, Nijman RIM, Quaedackers J et al. Update of the EAU/ESPU guidelines on urinary tract infections in children. *J Pediatr Urol.* 2021;17(2):200–207. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.01.037>.
- Mattoo TK, Shaikh N, Nelson CP. Contemporary Management of Urinary Tract Infection in Children. *Pediatrics.* 2021;147(2):e2020012138. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-012138>.
- Shaikh N, Ewing AL, Bhatnagar S, Hoberman A. Risk of renal scarring in children with a first urinary tract infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2010;126(6):1084–1091. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0685>.
- Shaikh N, Craig JC, Rovers MM, Da Dalt L, Gardikis S, Hoberman A et al. Identification of children and adolescents at risk for renal scarring after a first urinary tract infection: a meta-analysis with individual patient data. *JAMA Pediatr.* 2014;168(10):893–900. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.637>.
- Shaikh N, Haralam MA, Kurs-Lasky M, Hoberman A. Association of Renal Scarring With Number of Febrile Urinary Tract Infections in Children. *JAMA Pediatr.* 2019;173(10):949–952. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2504>.
- Stange R, Schneider B, Albrecht U, Mueller V, Schnitker J, Michalsen A. Results of a randomized, prospective, double-blind trial to compare efficacy and safety of a herbal combination containing *Tropaeoli majoris* herba and *Armoracia rusticanae* radix with co-trimoxazole in patients with acute and uncomplicated cystitis. *Res Rep Urol.* 2017;9:43–50. <https://doi.org/10.2147/RRU.S121203>.
- Wawrysiuk S, Naber K, Rechberger T, Miotla P. Prevention and treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in the era of increasing antimicrobial resistance – non-antibiotic approaches: A systemic review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(4):821–828. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05256-z>.
- Naber KG. Efficacy and safety of the phytotherapeutic drug Canephron® N in prevention and treatment of urogenital and gestational disease: review of clinical experience in Eastern Europe and Central Asia. *Res Rep Urol.* 2013;5:39–46. <https://doi.org/10.2147/RRU.S39288>.
- Brenneis C, Künstle G, Haunschild J. Spasmolytic activity of Canephron N on the contractility of rat and human isolated urinary bladder. In: *Proceedings of the 13th Congress of the International Society for Ethnopharmacology. Graz, Austria, 2–6 September 2012.*
- Haloui M, Louedec L, Michel JB, Lyoussi B. Experimental diuretic effects of Rosmarinus officinalis and Centaurea erythraea. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(3):465–472. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61153-7](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61153-7).
- Nausch B, Künstle G, Mönch B, Koeberle A, Werz O, Haunschild J. Canephron® N alleviates pain in experimental cystitis and inhibits reactive oxygen/nitrogen species as well as microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Der Urol.* 2015;54:28.
- Künstle G, Brenneis C, Haunschild J. 671 Efficacy of Canephron® N against bacterial adhesion, inflammation and bladder hyperactivity. *Eur Urol Suppl.* 2013;12(1):e671. [https://doi.org/10.1016/S1569-9056\(13\)61153-7](https://doi.org/10.1016/S1569-9056(13)61153-7).
- Nausch B, Pace S, Pein H, Koeberle A, Rossi A, Künstle G, Werz O. The standardized herbal combination BNO 2103 contained in Canephron® N alleviates inflammatory pain in experimental cystitis and prostatitis. *Phytomedicine.* 2019;60:152987. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152987>.

15. Давидов МИ, Бунова НЕ. Сравнительная оценка монотерапии препаратами Канефрон Н и ципрофлоксацин острого неосложненного цистита у женщин. *Урология*. 2018;(4):24–32. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.4.24-32>.
Davidov MI, Bunova NE. Comparative assessment of canephron N and ciprofloxacin as monotherapy of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologiya*. 2018;(4):24–32. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2018.4.24-32>.
16. Давидов МИ, Войтко ДА, Бунова НЕ. Лечение острого неосложненного цистита у женщин с аллергией или непереносимостью антибиотиков. *Урология*. 2019;(5):64–71. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.64-71>.
Davidov MI, Voitko DA, Bunova NE. Treatment of acute uncomplicated cystitis in women with antibiotic allergy or intolerance. *Urologiya*. 2019;(5):64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/urology.2019.5.64-71>.
17. Wagenlehner FM, Abramov-Sommariva D, Höller M, Steindl H, Naber KG. Non-Antibiotic Herbal Therapy (BNO 1045) versus Antibiotic Therapy (Fosfomycin Trometamol) for the Treatment of Acute Lower Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Double-Blind, Parallel-Group, Randomized, Multicentre, Non-Inferiority Phase III Trial. *Urol Int*. 2018;101(3):327–336. <https://doi.org/10.1159/000493368>.
18. Кириллов ВИ, Богданова НА. Клинико-патогенетическое обоснование эффективности растительного препарата Канефрон Н в нефрологии детского возраста. *РМЖ*. 2015;23(28):1710–1714. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kliniko-patogeneticheskoe_obosnovanieeffektivnosti_rastitelnogo_preparataKaneфрон_N_v_nefrologii_detskogo_vozrasta/.
Kirillov VI, Bogdanova NA. Clinical and pathogenetic substantiation of the effectiveness of the herbal preparation Canephron N in pediatric nephrology. *RMJ*. 2015;23(28):1710–1714. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Kliniko-patogeneticheskoe_obosnovanieeffektivnosti_rastitelnogo_preparataKaneфрон_N_v_nefrologii_detskogo_vozrasta/.
19. Вознесенская ТС, Кутафина ЕК. Фитотерапия в лечении инфекций мочевой системы у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2007;4(5):38–40. Режим доступа: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/723>.
Voznesenskaya TS, Kutafina YeK. Phytotherapy treatment of urinary tract infection in children. *Pediatric Pharmacology*. 2007;4(5):38–40. (In Russ.) Available at: <https://www.pedpharma.ru/jour/article/view/723>.
20. Кириллов ВИ, Руненко ВИ, Богданова НА, Мстиславская СА. Влияние комплексной терапии на состояние почек у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом в послеоперационном периоде. *Вопросы современной педиатрии*. 2007;6(2):36–41. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1019>.
Kirillov VI, Runenko VI, Bogdanova NA, Mstislavskaya SA. Complex therapy effect on the status of the children's kidneys with the vesicoureteral reflux in the post operation period. *Current Pediatrics*. 2007;6(2):36–41. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1019>.
21. Сукало АВ, Крохина СА, Тур НИ, Шевченко ОС. Применение препарата Канефрон Н в комплексной терапии инфекций мочевой системы у детей. *Медицинские новости*. 2004;(11):84–86.
Sukalo AV, Krokhina SA, Tur NI, Shevchenko OS. Use of the drug Canephron N in the complex therapy of urinary tract infections in children. *Meditsinskie Novosti*. 2004;(11):84–86. (In Russ.)
22. Длин ВВ, Шатохина ОВ, Османов ИМ, Юрьева ЭА. Эффективность Канефрона Н у детей с дисметаболической нефропатией с оксалатно-кальциевой кристаллурией. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2008;5(4):66–69. Режим доступа: <https://medi.ru/info/12503/>.
Dlin VV, Shatokhina OV, Osmanov IM, Yurieva EA. Canephron® N effectiveness in children with dysmetabolic nephropathy with oxalate-calcium crystalluria. *Vestnik Pediatricheskoj Farmacologii i Nutritsiologii*. 2008;5(4):66–69. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/12503/>.

Информация об авторе:

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, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, д. 36; safina_asia@mail.ru

Information about the author:

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, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; safina_asia@mail.ru

Микробиом и мочекаменная болезнь: новые возможности профилактики

И.Н. Захарова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

И.М. Османов^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, osmanovim@zdrav.mos.ru

В.Д. Чурилова¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Г.Б. Бекмурзаева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0168-2846>, gulfizat@inbox.ru

П.Д. Анисимова¹, <https://orcid.org/0009-0007-4550-1502>, amstaffanis@gmail.com

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Резюме

Изучение мочекаменной болезни имеет многовековую историю. Лечение уrolитиаза эволюционировало от проведения тяжелых калечащих операций до современных малоинвазивных лечебных процедур. Эпидемиологические данные свидетельствуют о неуклонном росте заболеваемости уrolитиазом во всем мире. Мочекаменная болезнь имеет эндемичный характер, что определяется влиянием разнообразных модифицируемых факторов, в т. ч. социально-экономических и климатических. Согласно статистическим данным, прирост заболеваемости уrolитиазом с 2005 по 2019 г. в Российской Федерации составил 35,45%, что диктует необходимость разработки эффективных профилактических мероприятий. Превентивные меры при мочекаменной болезни основаны главным образом на модификации факторов образа жизни и использования фармакотерапии. Современные данные подтверждают парадигму о том, что микробиом человека является полноценным органом, поскольку изменения его качественного и количественного состава в различных локусах могут оказывать существенное влияние на метаболизм и иммунитет. В исследованиях были установлены механизмы, посредством которых определенные компоненты микробиома мочи способны как ингибировать, так и стимулировать литогенез. Исследования показали, что в микробиоме мочевыводящих путей здоровых людей преобладают комменсальные бактерии, такие как *Lactobacillus* и *Streptococcus*, которые поддерживают гомеостаз микросреды. У пациентов с мочекаменной болезнью наблюдается значительное снижение разнообразия кишечного и мочевого микробиома, а также изменение численности отдельных таксонов. Изучение микробиома мочи и кишечника является плацдармом для разработки новых подходов к профилактике мочекаменной болезни. В данной статье представлены данные о взаимосвязи микробиома мочи и мочекаменной болезни и рассмотрены перспективы в развитии нового подхода к ее лечению и профилактике.

Ключевые слова: дети, мочекаменная болезнь, уrolитиаз, микробиом, уробиом, литогенез, профилактика

Для цитирования: Захарова ИН, Османов ИМ, Чурилова ВД, Бекмурзаева ГБ, Анисимова ПД. Микробиом и мочекаменная болезнь: новые возможности профилактики. *Медицинский совет*. 2025;19(19):201–211. <https://doi.org/10.21518/ms2025-392>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Microbiome and urolithiasis: New possibilities for prevention

Irina N. Zakharova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Ismail M. Osmanov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3181-9601>, osmanovim@zdrav.mos.ru

Viktoriya D. Churilova¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Gulfizat B. Bekmurzaeva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-0168-2846>, gulfizat@inbox.ru

Polina D. Anisimova¹, <https://orcid.org/0009-0007-4550-1502>, amstaffanis@gmail.com

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

² Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

Abstract

The history of the scientific study of urolithiasis goes back many centuries. The treatment of urolithiasis has evolved from severe mutilating surgeries to modern minimally invasive procedures. Epidemiological data show that the global incidence rate of urolithiasis keeps steadily growing. Urolithiasis is endemic, which is determined by the influence of various modifiable factors, including socioeconomic and climatic factors. Statistics indicate that the incidence of urolithiasis in the Russian Federation has increased by 35.45% from 2005 to 2019, which necessitates the development of effective preventive measures. Preventive measures for urolithiasis are primarily based on lifestyle modification and pharmacotherapy. Current evidence supports the paradigm that the human microbiome constitutes a full-fledged organ, as changes in its qualitative and quantitative composition in different loci can have a significant impact on metabolism and immunity. Modern scientific research has established the mechanisms through which certain components of the urinary microbiome can both inhibit and stimulate

lithogenesis. Studies have shown that the urinary tract microbiome of healthy people is dominated by commensal bacteria, such as *Lactobacillus* and *Streptococcus*, which maintain microenvironmental homeostasis. Patients with urolithiasis have a significantly reduced diversity of the intestinal and urinary microbiomes, as well as changes in single taxa community levels. Studying the urinary and intestinal microbiome establishes a bridgehead for the development of new approaches to urolithiasis prevention. This article presents data on the relationship between the urinary microbiome and urolithiasis, and describes prospects for developing a new approach to its treatment and prevention.

Keywords: children, urinary stone disease, urolithiasis, microbiome, urobiome, lithogenesis, prevention

For citation: Zakharova IN, Osmanov IM, Churilova VD, Bekmurzaeva GB, Anisimova PD. Microbiome and urolithiasis: New possibilities for prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):201–211. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-392>.

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

ВВЕДЕНИЕ

История изучения мочекаменной болезни восходит к заре цивилизации (рис. 1). Археологические и палеонтологические находки являются тому доказательством. Например, профессор Э. Смит в 1901 г. нашел камень мочевого пузыря при исследовании египетских мумий, найденных на месте доисторического захоронения Эль-Амра. Данная археологическая находка была датирована 4800 г. до н. э. [1]. Среди тысяч обследованных мумий сообщалось лишь о 4 случаях уролитиаза, следовательно, можно предположить, что мочекаменная болезнь в Древнем Египте имела меньшую распространенность по сравнению с современностью.

Первые литературные упоминания об уролитиазе были обнаружены в медицинских текстах Месопотамии, датированных между 3200 и 1200 гг. до н. э. Клинописные таблички, являясь визитной карточкой Месопотамии, содержат описание методов растворения камней почек и мочевого пузыря. Предполагалось, что селитра и скипидарное масло увеличивают выработку мочи, а измельченная яичная скорлупа из страусиных яиц с высоким содержанием карбоната кальция принималась внутрь для связывания литогенных веществ [2]. В древнейшей рукописи, являющейся основным источником знаний о традиционной египетской медицине, – папирусе Эберса

(1550 г. до н. э.) содержится описание схем лечения заболеваний мочевыводящих путей, включая уролитиаз [3].

Тексты традиционной аюрведической медицины (āyurveda) содержат подробное описание мочекаменной болезни. Известный индийский хирург Сушрута (VIII в. до н. э.), являясь автором древнейшего трактата «Сушрута Самхита», посвященного оперативному лечению, описал методы удаления камней через уретру с использованием шины, а также литотомию промежности. Сушрута ввел термин «Steinschnitt» для обозначения хирургической процедуры дробления камней мочевого пузыря. Данные способы лечения уролитиаза были ассоциированы с высоким уровнем летальности, в связи с чем их проведение было возможно после разрешения правителя [4].

Древнегреческий целитель Гиппократ (460–370 до н. э.) внес ценный вклад в развитие уроскопической диагностики и теории камнеобразования. «Отец медицины» на основании внешнего вида мочи судил о патологии мочевыводящих путей. Гиппократ справедливо полагал, что свойства воды, употребляемой человеком, могут способствовать формированию камней. Он высказал свои предупреждения и опасения по поводу рисков, связанных с проведением литотомии, в своей клятве: «Я не буду использовать нож, даже на страдальцах от камня, но предоставлю это делать практикующим врачам» [5]. Яркий представитель древнеримской медицины Авл Корнелий Цельс (ок. 25–50 гг. н. э.)

● **Рисунок 1.** Исторические вехи изучения мочекаменной болезни

● **Figure 1.** Historic milestones in the research of urolithiasis



описал типичную симптоматику почечной колики, а также разработал методику промежностной литотомии, что стало прорывом в урологии. Данная техника практиковалась с незначительными изменениями до конца XVIII в. Представляют интерес рекомендации Цельса, согласно которым перед проведением оперативного лечения нужны были длительные прогулки, соблюдение определенной диеты с последующим голоданием перед литотомией, которая проводилась в теплой комнате. Цельс сообщал об осложнениях хирургического лечения в виде уросепсиса, послеоперационных кровотечениях, свищах [1, 5].

В древней медицине методы удаления камней подробно описывались учеными, такими как Разес (865–925 гг. н. э.) и Авиценна (980–1037 гг. н. э.). Один из основоположников хирургии Абулкасис (936–1013 гг. н. э.) совершенствовал технику литотомии Цельса, что позволило снизить риски послеоперационных осложнений. Аз-Захрави изложил методику цистолитотомии промежности в «Китаб ат-Тасриф», который представляет собой энциклопедию о медицине и хирургии, состоящую из 30 томов. Абулкасис изобрел специальный инструмент для исследования мочеиспускательного канала и стал первым врачом, который раздробил камни в мочеиспускательном канале с помощью аппарата, являющего прототипом современного литотриптора [6].

Эпоха Возрождения ознаменовалась активным развитием интеллектуального творчества, произошли значительные изменения в хирургической практике. Например, Фарнсиско де Романис (1520 г.) усовершенствовал технику литотомии, описав способ определения локализации шейки мочевого пузыря, также он использовал ретракторы в своей практике. В 1561 г. Пьер Франко впервые осуществил надлобковую литотомию [7]. Жак де Болье (1651–1714 гг.) предложил «латеральную литотомию», в дальнейшем был описан и внебрюшинный доступ [6].

В конце XVIII в. благодаря междисциплинарному подходу и внедрению фундаментальной науки в медицину появилась возможность определять состав мочевых камней. Мочевая кислота рассматривалась в качестве одного из основных компонентов камней. Позже были выявлены и другие факторы, способствующие развитию уrolитиаза, в т. ч. была установлена роль кальция, оксалата, а также ксантина и цистина, что расширило понимание механизмов формирования мочевых камней [8].

Продолжали совершенствоваться и хирургические инструменты, используемые при удалении камней. Французский хирург, уролог Жан Сивиаля (1792–1867 гг.) использовал специальный инструмент, который позволял осуществлять фрагментацию камней с последующим захватом. Данное изобретение стало значимым открытием в эндоурологии. В 1874 г. Бигелу при проведении литотрипсии применил анестезию, а также использовал более жесткий инструмент, который позволял раздробить и удалить камень мочевого пузыря. Внедрение методики, носившей название «литолопаксия» («litholopaxy»), привело к снижению послеоперационной смертности с 25 до 2,4% [9]. В дальнейшем предпринимались попытки применения альтернативных хирургических процедур для удаления камней почек. Так, первую нефролитотомию провел

Ле Дентю в 1881 г. [1], Кюммель и Барденхойер впервые выполнили частичную нефрэктомию при мочекаменной болезни в 1889 г. [10].

Интерес к мочекаменной болезни был обусловлен историческими фактами о том, что известные люди страдали данным заболеванием. Согласно общеизвестным данным, король Бельгии Леопольд I, Всероссийский император Петр Великий, король Франции Людовик XIV, американский дипломат Бенджамин Франклин, английский философ Фрэнсис Бэкон, ученый Исаак Ньютон, врачи Уильям Гарвей и Герман Бургаве имели данный недуг [7]. Активное изучение мочекаменной болезни в Российской империи началось с конца XVII столетия и связано с биографией первого Всероссийского императора Петра I Алексеевича (1672–1725 гг.). Исторические документы содержат информацию о том, что правитель страдал «каменной болезнью» [11]. Будучи великим реформатором, имеющим неподдельный интерес к медицине, Петр Великий применял различные лечебные методы. Собственный недуг царя стал причиной создания первых водолечебных курортов, таких как Марциальные Воды [12]. Итак, на протяжении многих веков проблема лечения мочекаменной болезни оставалась актуальной для ученых и врачей по всему миру. Были внедрены разнообразные методы удаления камней, совершенствовались техники проведения операций. Благодаря углублению медицинских знаний о причинах и факторах риска развития мочекаменной болезни стала возможной реализация провозглашенного Гиппократом профилактического принципа медицины.

Однако, несмотря на совершенствование подходов в лечении мочекаменной болезни, распространенность данной патологии во всем мире имеет четкую тенденцию к росту [13]. Заболевание носит эндемичный характер. Согласно статистическим данным, прирост заболеваемости уrolитиазом в Российской Федерации с 2005 по 2019 г. составил 35,45%. С 2005 по 2019 г. количество новых случаев мочекаменной болезни увеличилось на 14,0% [14]. Распространенность у детей составляет около 5–10% (по данным разных источников в зависимости от региона) [15–17]. Заболеваемость среди подростков составляет 50–100 на 100 000 [18]. У 80% пациентов с мочекаменной болезнью конкременты состоят из оксалата или фосфата кальция [19]. Гиперкальциурия является основным фактором риска развития кальциевого уrolитиаза [20].

Учитывая широкую распространенность, высокий риск рецидива и значимые затраты здравоохранения, имеется необходимость поиска новых стратегий лечения и профилактики мочекаменной болезни.

СИНДРОМ ПОВЫШЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ПРОНИЦАЕМОСТИ И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Согласно современным представлениям уrolитиаз – понятие, объединяющее большую группу неоднородных по этиологии и патогенезу синдромов и болезней, одним из клинко-морфологических проявлений которого является образование конкрементов в органах мочевыделительной системы. Мочекаменная болезнь считается

полиэтиологичным заболеванием, связанным со сложными физико-химическими процессами, происходящими как в целом в организме, так и на уровне мочевыводящей системы, врожденного или приобретенного характера [21].

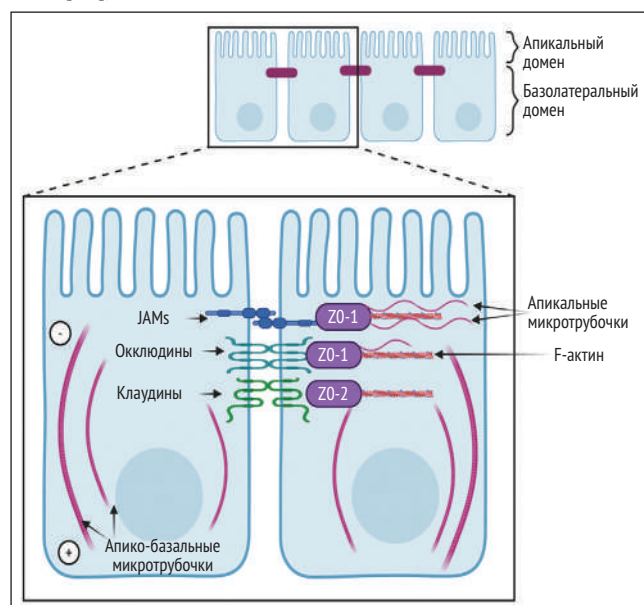
В соответствии с мультидисциплинарным национальным консенсусом синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) рассматривается в качестве одного из базовых механизмов развития патологии человека [22]. СПЭП играет ключевую роль в развитии заболеваний мочевыводящих путей и почек. Особенности нарушений межклеточных взаимодействий при заболеваниях почек связаны с рядом морфофункциональных характеристик данного органа: характер эндотелиально-эпителиальных взаимодействий в почках, особенности функционирования комплекса плотных контактов (ТJ) при заболеваниях почек и клиническое значение формирования оси «почка – кишка» при заболеваниях почек. Ученые сходятся во мнении, что сопряжение эндотелиальной дисфункции и СПЭП определяет основу межклеточных взаимодействий в почках.

Комплекс плотных контактов (ТJ) представляет собой совокупность мембранных белков, которые принадлежат нескольким семействам. Среди них выделяют клаудины, окклюдин, класс интегральных мембранных белков, соединительные молекулы адгезии (JAM-A, JAM-B, JAM-C), а также *marvelD3*, трицеллюлин и некоторые другие [23]. Комплекс ТJ локализуется в апикальной зоне и соединяет эпителиальные клетки, обеспечивая механический и электрохимический барьер, препятствующий проникновению между клетками бактерий, токсинов и других веществ (рис. 2).

Эпителий почечных канальцев может быть поврежден за счет провоспалительных цитокинов, окислительного стресса, чужеродных веществ, таких как кристаллы конкрементов [24–26]. Разрушение ТJ, в свою очередь,

● **Рисунок 2.** Комплекс ТJ в эпителии почечных канальцев (адапт. из [23])

● **Figure 2.** TJ complex in renal tubular epithelium (adapted from [23])



является вариантом клеточного повреждения, приводящего к образованию камней. Исследование, проведенное в 2010 г., показало, что уровни окклюдина и ZO-1 (*zonulaoccludens*) в клетках почек собак Мадина – Дарби (MDCK) снижаются при обработке данной культуры моногидратом оксалата кальция (МОК). Метод иммунофлуоресценции также выявил перераспределение, диссоциацию белков ТJ и уменьшение трансэпителиального сопротивления. С помощью субклеточного фракционирования и вестерн-блоттинга были получены данные, свидетельствующие о транслокации Na^+/K^+ -АТФазы- $\alpha 1$ из базолатеральной в апикальную мембрану в клетках, обработанных МОК, что указывает на нарушение барьерной функции ТJ [27]. Другое исследование установило сигнальные пути, вовлеченные в МОК-опосредованное нарушение ТJ (p38 MAPK и ROS/Akt/p38 MAPK) [28].

Важной структурой, обеспечивающей поддержание структурной целостности эпителиальной ткани, является полимеризованная форма актина (F-актин), который представляет внутриклеточную часть зоны адгезии. F-актин – необходимый компонент цитоскелета, который поддерживает форму и полярность клетки. Иммунофлуоресцентное исследование культуры клеток MDCK продемонстрировало, что при добавлении кристаллов МОК происходит разрушение плотных контактов посредством реорганизации F-актина [29].

Одними из основных компонентов цитоскелета являются микротрубочки (MT), включающие субъединицы α -тубулина и β -тубулина, которые образуют гетеродимерную структуру [30]. MT играют важную роль в регуляции морфологии клеток, служат местом внутриклеточного транспорта и участвуют в позиционировании органелл. В эпителиальных клетках один конец ТJ прикреплен к F-актиновому филаменту цитоскелета, а другой конец взаимодействует с пучком MT. В исследовании, проведенном S. Hadjilov, было показано: обработка клеток MDCK кристаллами МОК приводит к перемещению α -тубулина из апикальных мембран в цитоплазму, а также к снижению трансэпителиального сопротивления. Вследствие данных изменений происходит разрушение ZO-1 на границах клеток и нарушению барьерной функции эпителия [31].

Клаудины являются интегральными мембранными белками ТJ, существует 24 изоформы клаудинов [32]. В почках клаудины экспрессируются по нефрон-специфическому паттерну и являются основными детерминантами параклеточной проницаемости ТJ в различных сегментах нефронов [22]. Ключевую роль в нарушениях комплекса ТJ при заболеваниях почек играет клаудиновое звено. Экспрессия клаудинов является генетически детерминированным признаком (*таблица*). Исследование ассоциаций по всему геному показало, что генетические полиморфизмы CLDN14 связаны с повышенным риском нефролитиаза и аутосомно-рецессивной формой сенсоневральной глухоты [33]. Были выявлены однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) CLDN14, которые достоверно связаны с мочекаменной болезнью: генотип CT rs219779 и генотип AG rs219780, а также был картирован новый гаплотип TA гена CLDN14, коррелирующий с повышенным риском нефролитиаза и, вероятно, участвующий в патогенезе данного заболевания [34]. Установлено, что дефекты

- **Таблица.** Клаудинопатии, связанные с нарушением обмена кальция в почках (адапт. из [38])
 ● **Table.** Claudinopathies associated with impaired calcium metabolism in the kidneys (adapted from [38])

Ген, содержащий мутацию	OMIM	Тип наследования	Белок, функция которого нарушена	Отдел нефрона, в котором экспрессируется белок с нарушенной функцией	Заболевания
CLDN2	301 060	Х-сцепленное рецессивное	Клаудин-2	Проксимальный извитой каналец, нисходящая часть петли Генле	Гиперкальциурия, нефролитиаз, азооспермия
CLDN10	617 671	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-10b	Восходящая толстая часть петли Генле	HELIX-синдром
CLDN14	614 035	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-14	Восходящая толстая часть петли Генле	Нефрокальциноз, остеопороз, глухота
CLDN16	248 250	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-16	Восходящая толстая часть петли Генле	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией и нефрокальцинозом
CLDN19	248 190	Аутосомно-рецессивное	Клаудин-19	Восходящая толстая часть петли Генле	Семейная гипомagneмия с гиперкальциурией, нефрокальцинозом и нарушениями зрения

гена CLDN16 и CLDN19 приводят к семейной гипомagneмии, которая характеризуется гиперкальциурией и развитием нефрокальциноза [35].

Дефект белка клаудина-2, который экспрессируется эпителиальными клетками проксимального извитого канальца и регулирует параклеточный транспорт кальция, приводит к гиперкальциурии. Проведена детекция 9 SNPs в CLDN2, связанных с повышенным риском развития мочекаменной болезни [36]. Ген CLDN10 кодирует две изоформы – клаудин-10a и клаудин-10b, которые образуются в результате альтернативного сплайсинга. Нарушения экспрессии CLDN10b вызывают синдром HELIX (синдром Барттера), характеризующийся гиперкальциемией, гипокальциурией, снижением функции потовых, слюнных, слезных желез, ихтиозом. В исследовании было показано, что гомозиготная миссенс-мутация (N48K) гена клаудина-10b приводит к гипермагнемии [37].

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что кристаллы МОК, являющегося основным веществом конкрементов, оказывают влияние на экспрессию и функцию белков TJ, осуществляют реорганизацию F-актина и релокализацию α -тубулина, что приводит к снижению барьерной функции почечного эпителия. Также, учитывая наличие генетических полиморфизмов, влияющих на экспрессию клаудинов, очевиден вклад СПЭП в формирование мочекаменной болезни. В качестве фактора, обеспечивающего целостность эпителиального барьера, рассматривается микробиом.

ОСЬ «КИШКА – ПОЧКИ»

Современные данные подтверждают парадигму о том, что микробиом человека является полноценным сложнорегулированным органом, состоящим из бактерий, вирусов, архей, простейших и грибов. Около 100 трл бактерий обитают в кишечнике человека, образуя микробиоту кишечника, основными представителями которой являются микроорганизмы, принадлежащие следующим типам: *Firmicutes*,

Bacteroides, *Ruminococcus* и *Bifidobacterium* [39, 40]. Микробиота кишечника играет важную роль в поддержании гомеостаза организма, оказывая существенное влияние на метаболические и иммунные процессы.

Появляются новые данные, свидетельствующие о влиянии микробиоты кишечника на функциональное состояние различных органов и систем через двунаправленные функциональные оси. Анатомо-функциональная связь кишечника и почек, именуемая «ось кишечник – почки», объясняет тот факт, что хронические заболевания почек ведут к глубоким изменениям микробной флоры кишечника и нарушению кишечного барьера. В свою очередь, бактериальная транслокация и дисбиоз кишечника способствуют прогрессированию патологии почек, замыкая петлю обратной связи [41]. Среди механизмов, опосредующих данное взаимодействие, описаны следующие: системное воспаление и иммунная активация, эндотоксемия и окислительный стресс, ферментация пищевых углеводов с образованием короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), образование конечных продуктов гликирования и кетоновых тел [42].

В настоящее время проводятся исследования, целью которых является установление влияния кишечного микробиома на всасывание и секрецию растворенных веществ, связанных с образованием камней в почках. Исследование J.M. Stern выявило особенности таксономического состава микробиома кишечника у пациентов с мочекаменной болезнью. Было показано, что микроорганизмы рода *Bacteroides* были наиболее многочисленными у пациентов, страдающих уролитиазом, в то время как в группе здоровых людей преобладали бактерии рода *Prevotella*. Также по результатам исследования установлено обратная корреляция рода *Eubacterium* с уровнем оксалата, а *Escherichia* – с уровнем цитратов [43].

Одним из метаболических факторов риска развития мочекаменной болезни является гипероксалурия, которая часто сочетается с гиперкальциурией [44]. В исследованиях, посвященных взаимосвязи микробиоты кишечника и мочекаменной болезни, ведущая роль принадлежит

микроорганизму *Oxalobacterformigenes* (*O. formigenes*). Впервые штамм микроорганизма был выделен культуральным методом из рубца овцы в 1980 г. К. Dawson и M. Allison, в 1985 г. *O. formigenes* был обнаружен в человеческих фекалиях [45, 46]. *O. formigenes* – это грамотрицательный, облигатный анаэроб, представитель нормальной бактериальной флоры толстой кишки человека и других видов млекопитающих. Уникальность данного микроорганизма заключается в том, что *O. formigenes* использует оксалат как в качестве источника углерода, так и для образования АТФ [47]. Присутствие *O. formigenes* в кишечнике обеспечивает разрушение экзогенного оксалата, снижение его кишечной абсорбции, предотвращая гипероксалурию. Таким образом, осуществляется симбиотическое взаимодействие *O. formigenes* с организмом человека. Для реализации данных эффектов необходимо соблюдение условия – сниженное содержание кальция в диете.

O. formigenes имеет два основных фермента – оксалил-КоА-декарбоксилазу и формил-КоА-трансферазу, которые осуществляют химические превращения оксалата в просвете толстой кишки [48]. Метаболизм экзогенного оксалата начинается с его поглощения оксалат-редуцирующей бактерией в обмен на формиат. Данный процесс происходит с участием мембранного оксалатного транспортера (OxIT) (рис. 3). Формил-КоА-трансфераза активирует оксалат, присоединяя молекулу кофермента А с образованием оксалил-КоА. Затем оксалил-КоА под действием фермента оксалил-КоА-декарбоксилазы превращается в CO₂ и формиат. В свою очередь, формиат используется транспортером OxIT для поглощения большего количества оксалата [49]. В результате возникает входящий градиент для протонов, что стимулирует выработку АТФ.

Согласно многочисленным исследованиям у большинства населения отмечается колонизация кишечника *O. formigenes*. Например, в США данный показатель составляет 38–62%, в Индии распространенность была зарегистрирована на уровне около 60%, в Коре – 77% [50, 51]. Также было показано, что снижение колонизации *O. formigenes* ассоциировано с рядом патологических состояний, включая воспалительные заболевания кишечника, мочекаменную болезнь, ожирение, муковисцидоз [47].

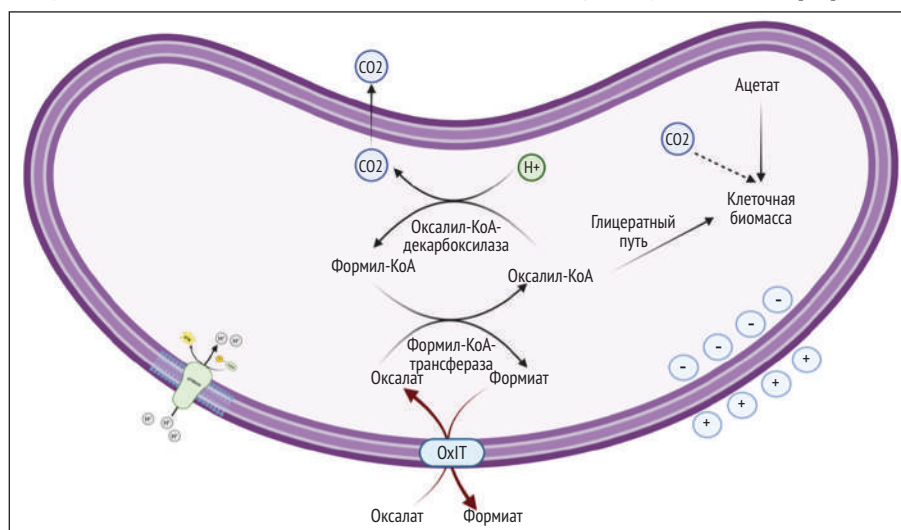
Протективное действие *O. formigenes* в отношении риска мочекаменной болезни было продемонстрировано в ряде исследований. Впервые обратная связь между колонизацией *O. formigenes* и риском уrolитиаза была установлена в 1995 г. J. Han [52]. Примером также является исследование J. Kelly, в ходе которого была установлена обратная связь между колонизацией *O. formigenes* и развитием кальций-оксалатной формы мочекаменной болезни. Согласно результатам у пациентов с колонизацией *O. formigenes* риск образования

камней снижался на 70% [53]. Другое исследование показало, что у пациентов, колонизированных *O. formigenes*, уровень 24-часовой экскреции оксалатов в моче и концентрация оксалата в плазме значительно ниже по сравнению с пациентами, у которых отсутствует колонизация, при условии стандартизированной диеты [54]. Также было установлено, что наличие оксалат-редуцирующей бактерии находится в обратной пропорциональной зависимости от количества эпизодов образования камней.

Однако, несмотря на обилие исследований, доказывающих вклад колонизации *O. formigenes* в развитии мочекаменной болезни, были получены противоречивые клинические результаты. Так, эксперименты с применением *O. formigenes* или других пробиотических штаммов, обладающих оксалат-редуцирующими свойствами, не всегда приводили к значимому снижению экскреции оксалата с мочой [55]. Рандомизированное многоцентровое исследование, изучающее эффективность и безопасность *O. formigenes* при первичной гипероксалурии, не выявило явного лечебного эффекта *O. formigenes* (Oxabact) в снижении экскреции оксалатов с мочой, что может быть связано с нарушением метаболизма оксалатов у пациентов или адаптацией штамма [56]. Вероятно, пробиотики на основе *O. formigenes* при изолированном приеме не способны перманентно колонизировать кишечный микробиом и реализовать свой оксалат-разрушающий потенциал.

Благодаря современным методам детекции микробиома появилась возможность комплексно оценивать таксономический состав и проводить полное профилирование микробиоты кишечника. В рамках концепции о микробиоте как о сложной и взаимосвязанной сети *O. formigenes* следует рассматривать в качестве одного из важных компонентов этой высокоорганизованной экосистемы. В исследованиях было показано, что фекальный микробиом у лиц, страдающих уrolитиазом, характеризуется сниженным биоразнообразием [57, 58]. Изучая особенности таксономического состава микробиоты кишечника у взрослых пациентов и детей с мочекаменной

● **Рисунок 3.** Схема метаболизма оксалатов *O. formigenes* (адапт. из [49])
● **Figure 3.** Schematic of oxalate metabolism by *O. formigenes* (adapted from [49])



болезнью, ученые выявили избирательное истощение *Faecalibacterium prausnitzii*, одного из ведущих производителей КЦЖК, а также снижение уровня *Prevotella*, *Dialister*, *Dorea* и *Enterobacter* [55, 59, 60]. В исследовании под руководством А. Miller была идентифицирована сеть бактериальных таксонов, сопутствующих *O. formigenes*. Ученые установили, что микробиота кишечника здоровых пациентов характеризуется увеличением не только *O. formigenes*, но и *Ruminococcus*, *Oscillospira*, что позволяет предположить их активную роль в метаболизме оксалатов [61].

По результатам исследования, проведенного в 2023 г., была установлена причинно-следственная связь между микробиотой кишечника и уролитиазом с использованием менделевской рандомизации. К снижающим риск камнеобразования отнесены следующие идентифицированные таксономические группы: род *Barnesiella*, род *Clostridium sensu stricto 1*, род *Flavonifractor*, род *Hungatella*, род *Oscillospira*, семейство *Clostridiaceae 1*, класс *Deltaproteobacteria* – и порядок NB1n. Род *Eubacterium xylanophilum* оказывал противоположный эффект [62].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) эффективна для восстановления микробного пейзажа желудочно-кишечного тракта при различных состояниях. Основываясь на данном положении, группой ученых под руководством Y. Wang был проведен эксперимент на самцах морских свинок и самцах лабораторных крыс, заключающийся в трансплантации сообществ, обладающих оксалат-расщепляющей функцией. Было показано: микробная сеть, включающая *Muribaculaceae*, *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способна снижать экскрецию оксалатов с мочой и отложение кристаллов оксалатов кальция в почках за счет усиления деградации оксалатов в кишечнике [63]. По результатам исследования, опубликованного в 2024 г., обилие *Eubacterium siraeum* значительно выше у детей с гиперкальциурией [64]. В недавнем исследовании под руководством Y. Jia изучался дисбиоз кишечной и мочевой микробиоты у больных мочекаменной болезнью. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: здоровые лица (контроль), пациенты с мочекаменной болезнью и пациенты после операции. Среди трех групп были выявлены таксоны с разной репрезентативностью: *Enterobacteriaceae* и *Bacteroides* более многочисленны у пациентов с мочекаменной болезнью, напротив, обилие *Lactobacillus*, *Lachnospiraceae*, *Ruminococcaceae*, *Faecalibacterium* и *Prevotella* связано со снижением риска уролитиаза [65].

Таким образом, подходы, направленные на уменьшение всасывания оксалатов в кишечнике, должны учитывать сложность микробиома как системы с многочисленными взаимодействиями.

МИКРОБИОТА МОЧИ И МОЧЕКАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ

Исследования, использующие молекулярные методы, опровергли устоявшуюся догму о стерильности мочи у здоровых людей. Нормальная флора уретры и мочевого пузыря представлена *Lactobacillus*, *Streptococcus*. *Lactobacillus* является одним из доминирующих родов, колонизирующих нижние мочевыводящие пути здоровых женщин [66].

В составе микробиома мочи мужчин лактобактерии также представлены, но с меньшей численностью [67]. *Streptococcus* является распространенной группой комменсальных бактерий, на долю которой приходится около 11,9%. Представители рода *Streptococcus* поддерживают гомеостаз флоры и могут конкурентно подавлять колонизацию патогенов. *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, *Actinomyces* и другие микроорганизмы также являются частью микробиома здоровой мочевой системы [68].

Лактобактерии снижают pH мочи, секретируя молочную кислоту, что препятствует росту патогенов. Установлено, что *Lactobacillus* продуцируют соединения, обладающие способностью подавлять размножение микроорганизмов: бактериоцины и перекись водорода [69]. Благодаря стимуляции синтеза муцина и антимикробных пептидов уроэпителиальными клетками симбиотические бактерии обеспечивают барьерную функцию слизистой оболочки. *Lactobacillus* также поддерживает баланс микробиоты кишечника посредством различных механизмов, таких как иммунная регуляция, а снижение ее численности может увеличить риск образования конкрементов. Так, на 10-й конференции «Пробиотики, пребиотики и новые продукты питания для здоровья человека и его микробиоты» состоялось междисциплинарное обсуждение результатов исследования «Эффективность нутрицевтика Lactoflorene® ЦИСТ, в состав которого входят *Lactobacillus paracasei* LC 11, экстракт клюквы CranPure™ и D-манноза, направленного на предотвращение рецидивов инфекций мочевыводящих путей». Исследование проводило под руководством профессора F. Vicaritto из Миланского клинического института.

Выводы исследования послужили прекрасной отправной точкой для дискуссии о роли микробиоты у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей и возможным применением пробиотиков для решения этой проблемы, в частности на основе результатов, которые продемонстрировал пробиотический комплекс Lactoflorene® ЦИСТ [70].

Мультиштаммовые пробиотики (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *O. formigenes*) продемонстрировали эффективность в процессе разрушения кишечного оксалата и регуляции микробиоты у пациентов с мочекаменной болезнью [71].

Также известно, что дисбиоз мочи связан с рядом урологических заболеваний. Микробиом регулирует образование камней посредством таких механизмов, как метаболиты (например, КЦЖК, желчные кислоты), изменения физико-химических свойств мочи (повышение pH) и дисбаланс воспалительной и иммунной микросреды. Изучена роль бактерий, продуцирующих уреазу, в формировании микробиома мочи. К уреазопродуцирующим бактериям относятся *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* и *Morganella morganii*. Перечисленные микроорганизмы расщепляют мочевины, что стимулирует синтез аммиака и углекислого газа. Данные процессы могут привести к ощелачиванию мочи, повреждению почечных канальцев и последующему образованию фосфатных солей [69].

Проводилось исследование, направленное на изучение литогенного потенциала грамотрицательных и грамположительных бактерий в отношении камней оксалата кальция. В ходе работы было установлено, что жизнеспособные *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *S. pneumoniae* оказывали значительное стимулирующее действие на рост и агрегацию кристаллов оксалата кальция [72].

В 2015 г. проведено исследование, целью которого было определить, влияет ли присутствие уропатогенной кишечной палочки на отложение кальция в мочевыводящих путях мышей. Результаты продемонстрировали увеличение риска отложения кальция в 2,7 раза после заражения *E. coli* [73]. Агрегация кристаллических и органических веществ в моче у пациентов с мочекаменной болезнью может быть обусловлена адгезивными свойствами бактерий, а также их способностью к образованию биопленок [74]. Кроме того, *E. coli* способствует образованию камней оксалата кальция, усиливая регулируемое РРК1/флагеллин окислительное повреждение и воспаление [75]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что микробиом может быть вовлечен в развитие камней в почках через ось «кишечник – почки» или локальную колонизацию.

Так, объектом исследования F. Murina в 2021 г. стала женщины в возрасте от 18 до 50 лет с острой формой инфекций мочевыводящих путей и историей рецидивов несложных ИМП. Критериями включения были истории четырех эпизодов цистита за последний год или двух эпизодов ИМП за последние 6 мес. Все пациенты предварительно в течение двух дней проходили первичную терапию фосфомицином, после чего были разделены на три группы в течение 90 дней: 1-я группа – принимала Lactoflorene® ЦИСТ ежедневно в течение 10 дней каждый месяц в течение 3 мес. подряд; 2-я – принимала Lactoflorene® ЦИСТ ежедневно в течение 90 дней подряд; 3-я – контроль (без терапии). Результаты исследования оказались весьма многообещающими: коэффициент рецидива был значительно ниже в группах, принимающих Lactoflorene® ЦИСТ, по сравнению с контрольной группой (52,9% против 16,0% в группе 1 и 15,5% в группе 2; $p < 0,01$). Аналогично более высокая доля пациентов в группе 1 (65,8%) и группе 2 (68,7%) оставалась без ИМП во время исследования по сравнению с контрольной группой (период наблюдения 150 дней). О каких-либо неблагоприятных явлениях у пациентов, принимающих нутрицевтик, не сообщалось [70].

Исследование J. Xie, в ходе которого проводился анализ микробиома мочи, показало наличие выраженного нарушения уробиома у пациентов мужского пола с мочекаменной болезнью. Пациенты были распределены на три группы: 1-я – контрольная, 2-я – пациенты с мочекаменной болезнью, проба мочи которых была взята из мочевого пузыря, 3-я – пациенты с мочекаменной болезнью с забором мочи из почечной лоханки. Согласно полученным результатам уробиом пациентов с мочекаменной болезнью характеризовался сниженным относительным содержанием *Faecalibacterium* и *Lactobacillus*. Были выделены таксоны, которые в наибольшей степени

отличали три группы пациентов: *Prevotella* – 1-й группе, *Acinetobacter* – во 2-й группе и *Anoxybacillus* – в 3-й группе. Выявлено значительное снижение видового разнообразия, обогащение провоспалительными бактериями и недостаточное представительство противовоспалительных таксонов в микробиоте мочи пациентов с уролитиазом [76].

Сравнительное клиническое исследование, проведенное A. Zampini, представило доказательства того, что микробиом мочевыводящих путей вносит больший вклад в возникновение уролитиаза по сравнению с микробиотой кишечника [77]. В ходе исследования статистический анализ выявил более значимые различия в таксономическом составе микробиоты мочевыводящих путей по сравнению с микробиотой кишечника. Также было показано, что уробиом более подвержен влиянию таких факторов, как применение антибиотиков, семейный анамнез и пол. В исследовании выявлены ключевые таксоны, которые лучше всего характеризуют различия между группами. Например, выделение представителей семейства *Lachnospiraceae* в составе микробиоты кишечника и *Enterobacteriaceae* в моче пациентов с уролитиазом указывает на возможное участие данных таксонов в патогенезе мочекаменной болезни. Отличием уробиома здоровых людей было преобладание *Lactobacilli*, что согласуется с результатами предыдущих исследований и предполагает потенциальную защитную роль данного микроорганизма. Авторы исследования провели интегрированный анализ микробиома и метаболомных данных, подтвердив следующую гипотезу: мочекаменная болезнь ассоциирована с нарушением микробиома, вызванным применением антибиотиков.

Антибактериальные препараты модулируют микробиоту кишечника, приводя к дисбиозу, который проявляется в виде как снижения общего микробного разнообразия, так и изменения численности отдельных таксонов [78]. Исследования доказали, что применение антибиотиков ассоциировано с высоким риском мочекаменной болезни [77, 79]. Обсуждаются механизмы, посредством которых антибиотики влияют на микробиом кишечника у людей с мочекаменной болезнью. Ранее было доказано, что применение антибиотиков может нарушить оксалат-разрушающую флору и увеличить риск образования камней. Например, скорость колонизации *O. formigenes* значительно ниже у лиц, длительно принимающих антибиотики широкого спектра действия [80]. В качестве другого возможного механизма рассматривается нарушение симбиоза *Ruminococcaceae* и *Oscillospira* – микроорганизмов, поддерживающих гомеостаз оксалатов, что приводит к повышению уровня оксалатов в моче и риску образования камней оксалатов кальция [81]. Также обсуждается влияние антибиотиков на развитие полирезистентности микроорганизмов, которые, встраиваясь в матрицу камня в качестве компонента, способствуют адгезии и росту кристаллов [82]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления специфических нарушений микробиома кишечника и мочевыводящих путей, вызываемых антибиотиками [83].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиом играет ключевую роль в этиологии, патогенезе мочекаменной болезни у взрослых и детей, определяя стратегии терапии и профилактики. Профили микробиома у здоровых пациентов и пациентов с мочекаменной болезнью значительно отличаются. Основными признаками являются снижение колонизации оксалат-разрушающих организмов и увеличение количества патогенных. Микробиом влияет на образование камней посредством метаболической регуляции, воспалительной реакции и изменения микросреды мочевыводящих путей, особенно через ось «кишечник – почки». Необходимо проведение исследований, направленных на углубление знаний о вкладе синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитие мочекаменной болезни, особенно в детском возрасте. Стратегии вмешательства, направленные на микробиом (например, пробиотики, модуляция метаболитов),

открывают новые возможности для снижения риска уролитиаза, но необходимо преодолеть технические ограничения и индивидуальную гетерогенность.

Так, можно обратить внимание на пробиотический комплекс Lactoflorene® Цист (*L. paracasei* LC11, экстракт клюквы CranPure™, D-манноза), который способен эффективно помогать в борьбе с рецидивами инфекций мочевыводящих путей у взрослых и может являться альтернативным подходом антимикробной терапии. Перспективным является применение мультиомных методов для анализа сетей взаимодействия микробов и хозяина, разработки точных диагностических протоколов и подтверждения причинно-следственной связи изменений микробиома. Данный подход позволит разработать эффективные персонализированные стратегии ведения пациентов.



Поступила / Received 25.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2025

Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

- Shah J, Whitfield HN. Urolithiasis through the ages. *BJU Int*. 2002;89(8):801–810. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2002.02769.x>.
- Dardioti V, Angelopoulos N, Hadjiconstantinou V. Renal diseases in the Hippocratic era. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):214–216. <https://doi.org/10.1159/000169104>.
- Eknoyan G. History of urolithiasis. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2004;2(3):177–185. <https://doi.org/10.1385/BMM:2:3:177>.
- Lopez M, Hoppe B. History, epidemiology and regional diversities of urolithiasis. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(1):49–59. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0960-5>.
- Sachs M. The prohibition of lithotomy within the Hippocratic Oath: historical and ethical considerations on the history of surgery. *Zentralbl Chir*. 2003;128(4):341–347. <https://doi.org/10.1055/s-2003-38802>.
- Tefekli A, Cezayirli F. The history of urinary stones: in parallel with civilization. *ScientificWorldJournal*. 2013;2013:423964. <https://doi.org/10.1155/2013/423964>.
- Ellis H. A history of bladder stone. *J R Soc Med*. 1979;72(4):248–251. <https://doi.org/10.1177/014107687907200403>.
- Richtel G. Nephrolithiasis at the turn of the 18th to 19th centuries: biochemical disturbances. A genuine cascade giving rise to clinical chemistry. *Am J Nephrol*. 2002;22(2-3):254–259. <https://doi.org/10.1159/000063770>.
- Bigelow HJ. Lithotripsy by a single operation. *Am J Med Sci*. 1879;75(149):117–134. <https://doi.org/10.1056/NEJM187802280980901>.
- Lingeman JE, Lifshitz DA, Evan AP. Surgical management of urinary lithiasis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds.). *Campbell's Urology*. 8th ed. 2002, pp. 3361–3451.
- Зимин ИВ, Смирнов АВ, Аль-шукри СХ, Лукичев БГ. Последняя болезнь и смерть Петра Великого. *Нефрология*. 2003;7(2):88–92. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-2-88-92>.
- Zimin IV, Smirnov AV, Al-Shukri S, Lukichev VG. The last disease and death of peter the great. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2003;7(2):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2003-7-2-88-92>.
- Неделько НФ. Медицинские и судебно-медицинские аспекты заболевания и смерти Петра Великого. *Байкальский медицинский журнал*. 2005;5(2):82–87. Режим доступа: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/103/95>.
- Nedeljko NF. Medical and forensic aspects of disease and death of peter the first. *Baikal Medical Journal*. 2005;5(2):82–87. (In Russ.) Available at: <https://www.bmjour.ru/jour/issue/view/issue/103/95>.
- Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol*. 2017;35(9):1301–1320. <https://doi.org/10.1007/s00345-017-2008-6>.
- Каприн АД, Аполихин ОИ, Сивков АВ, Анохин НВ, Гаджиев НК, Малхасян ВА и др. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации с 2005 по 2020 гг. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Kaprin AD, Apolikhin OI, Sivkov AV, Anokhin NV, Gadzhiev NK, Malkhasyan VA et al. The incidence of urolithiasis in the Russian Federation from 2005 to 2020. *Experimental and Clinical Urology*. 2022;15(2):10–17. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2022-15-2-10-17>.
- Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44(6):709–713. [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00415-9](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00415-9).
- Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160–165. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.03.052>.
- Novak TE, Lakshmanan Y, Trock BJ, Gearhart JP, Matlaga BR. Sex prevalence of pediatric kidney stone disease in the United States: an epidemiologic investigation. *Urology*. 2009;74(1):104–107. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.12.079>.
- Sas DJ, Hulsey TC, Shatat IF, Orak JK. Increasing incidence of kidney stones in children evaluated in the emergency department. *J Pediatr*. 2010;157(1):132–137. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.02.004>.
- Калабеков АА, Казаченко АВ, Иващенко ВВ. Факторы риска кальциевого и уратного нефролитиаза. Роль канальцевых дисфункций в камнеобразовании. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;1(1):8–14. Режим доступа: <https://ecuro.ru/article/factory-riska-kaltsievogo-i-uratnogo-nefroli-tiaza-rol-kanaltsevykh-disfunktsii-v-kamneobrazovani>.
- Kalabekov AA, Kazachenko AV, Ivashchenko VV. Risk factors of calcium and urate nephrolithiasis. Role of the canalicular dysfunction in stone. *Experimental and Clinical Urology*. 2016;1(1):8–14. (In Russ.) Available at: <https://ecuro.ru/article/factory-riska-kaltsievogo-i-uratnogo-nefroli-tiaza-rol-kanaltsevykh-disfunktsii-v-kamneobrazovani>.
- Tostivint IN, Castiglione V, Alkouri R, Bertocchio JP, Inaoui R, Daudon M et al. How useful is an oral calcium load test for diagnosing recurrent calcium stone formers? *Urolithiasis*. 2022;50(5):577–587. <https://doi.org/10.1007/s00240-022-01355-w>.
- Акопьян АВ, Апакина АВ, Баранов АА, Борисова СА, Боровик ТЭ, Вардак АБ и др. *Мочекаменная болезнь: клинические рекомендации*. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/374_2.
- Симаненков ВИ, Маев ИВ, Ткачева ОН, Алексеенко СА, Андреев ДН, Бордин ДС и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Simanenkova VI, Maev IV, Tkacheva ON, Alekseenko SA, Andreev DN, Bordin DS et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2021;20(1):2758. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2758>.
- Rungasameviriy P, Santilino A, Atichartsintop P, Hadpech S, Thongboonkerd V. Tight junction and kidney stone disease. *Tissue Barriers*. 2024;12(1):2210051. <https://doi.org/10.1080/21688370.2023.2210051>.
- Chang J, Yan J, Li X, Liu N, Zheng R, Zhong Y. Update on the Mechanisms of Tubular Cell Injury in Diabetic Kidney Disease. *Front Med*. 2021;8:661076. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.661076>.
- An L, Wu W, Li S, Lai Y, Chen D, He Z et al. Escherichia coli Aggravates Calcium Oxalate Stone Formation via PPK1/Flagellin-Mediated Renal Oxidative Injury and Inflammation. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:9949697. <https://doi.org/10.1155/2021/9949697>.
- Vinaiphat A, Alukasanuwat S, Manissorn J, Sutthimethakorn S, Thongboonkerd V. Response of renal tubular cells to differential types and doses of calcium oxalate crystals: Integrative proteome network analysis and functional investigations. *Proteomics*. 2017;17(15-16). <https://doi.org/10.1002/pmic.201700192>.
- Peerapen P, Thongboonkerd V. Effects of calcium oxalate monohydrate crystals on expression and function of tight junction of renal tubular epithelial cells. *Lab Invest*. 2011;91(1):97–105. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2010.167>.
- Yu L, Gan X, Liu X, An R. Calcium oxalate crystals induces tight junction disruption in distal renal tubular epithelial cells by activating ROS/Akt/p38 MAPK signaling pathway. *Ren Fail*. 2017;39(1):440–451. <https://doi.org/10.1080/0886022X.2017.1305968>.

29. Peerapen P, Thongboonkerd V. Calcium oxalate monohydrate crystal disrupts tight junction via F-actin reorganization. *Chem Biol Interact.* 2021;345:109557. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109557>.
30. Goodson HV, Jonasson EM. Microtubules and Microtubule-Associated Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(6):a022608. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022608>.
31. Hadpech S, Peerapen P, Thongboonkerd V. Alpha-tubulin relocalization is involved in calcium oxalate-induced tight junction disruption in renal epithelial cells. *Chem Biol Interact.* 2022;368:110236. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110236>.
32. Plain A, Alexander RT. Claudins and nephrolithiasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2018;27(4):268–276. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000426>.
33. Palsson R, Indridason OS, Edvardsson VO, Oddsson A. Genetics of common complex kidney stone disease: insights from genome-wide association studies. *Urolithiasis.* 2019;47(1):11–21. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1094-2>.
34. Ullah I, Murtaza K, Ammar H, Misbah, Bhinder MA, Riaz A et al. Association study of CLDN14 variations in patients with kidney stones. *Open Life Sci.* 2022;17(1):81–92. <https://doi.org/10.1515/biol-2021-0134>.
35. Negri AL, Del Valle EE. Role of claudins in idiopathic hypercalciuria and renal lithiasis. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(9):2197–2204. <https://doi.org/10.1007/s11255-022-03119-2>.
36. Curry JN, Saurette M, Askari M, Pei L, Filla MB, Beggs MR et al. Claudin-2 deficiency associates with hypercalciuria in mice and human kidney stone disease. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1948–1960. <https://doi.org/10.1172/JCI127750>.
37. Klar J, Piontek J, Milatz S, Tariq M, Jameel M, Breiderhoff T et al. Altered paracellular cation permeability due to a rare CLDN10B variant causes anhidrosis and kidney damage. *PLoS Genet.* 2017;13(7):e1006897. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006897>.
38. Попов СВ, Улитина АС, Гусейнов РГ, Сивак КВ, Перепелица ВВ, Надеин КА, Буненков НС. Роль эпигенетических факторов в патогенезе мочекаменной болезни: фокус на систему «клаудины – микроРНК». *Медицинский вестник Башкортостана.* 2023;18(1):79–82. Режим доступа: https://mvb-bsmu.ru/files/journals/1_2023.pdf.
39. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, LePaslier D, Yamada T, Mende DR et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature.* 2011;473(7346):174–180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>.
40. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>.
41. Прокопьева НЭ, Новикова ВП, Хавкин АИ. Ось кишечная микробиота – почки. Особенности при заболеваниях мочевыделительной системы и урогенитального тракта. *Медицина: теория и практика.* 2022;7(4):68–77. Режим доступа: <https://ojs3.gpmu.org/index.php/med-theory-and-practice/article/view/5510>.
42. Tsuji K, Uchida N, Nakanoh H, Fukushima K, Haraguchi S, Kitamura S, Wada J. The Gut-Kidney Axis in Chronic Kidney Diseases. *Diagnostics.* 2024;15(1):21. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15010021>.
43. Stern JM, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis.* 2016;44(5):399–407. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0882-9>.
44. Симанов РН, Барышева ОЮ. Оксалурия при воспалительных заболеваниях кишечника (обзор литературы). *Колорпроктология.* 2024;23(3):126–135. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>.
45. Simanov RN, Barysheva OY. Oxaluria in inflammatory bowel diseases (review). *Koloproktologia.* 2024;23(3):126–135. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2024-23-3-126-135>.
46. Dawson KA, Allison MJ, Hartman PA. Isolation and some characteristics of anaerobic oxalate-degrading bacteria from the rumen. *Appl Environ Microbiol.* 1980;40(4):833–839. <https://doi.org/10.1128/aem.40.4.833-839.1980>.
47. Allison MJ, Dawson KA, Mayberry WR, Foss JG. Oxalobacterformigenes gen. nov., sp. nov.: oxalate-degrading anaerobes that inhabit the gastrointestinal tract. *Arch Microbiol.* 1985;141(1):1–7. <https://doi.org/10.1007/BF00446731>.
48. Mehta M, Goldfarb DS, Nazzari L. The role of the microbiome in kidney stone formation. *Int J Surg.* 2016;36:607–612. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.024>.
49. Siva S, Barrack ER, Reddy GP, Thamilselvan V, Thamilselvan S, Menon M, Bhandari M. A critical analysis of the role of gut Oxalobacterformigenes in oxalate stone disease. *BJU Int.* 2009;103(1):18–21. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2008.08122.x>.
50. Daniel SL, Moradi L, Paiste H, Wood KD, Assimos DG, Holmes RP et al. Forty Years of Oxalobacterformigenes, a Gutsy Oxalate-Degrading Specialist. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(18):e0054421. <https://doi.org/10.1128/AEM.00544-21>.
51. Mittal RD, Kumar R, Mittal B, Prasad R, Bhandari M. Stone composition, metabolic profile and the presence of the gut-inhabiting bacterium Oxalobacterformigenes as risk factors for renal stone formation. *Med Princ Pract.* 2003;12(4):208–213. <https://doi.org/10.1159/000072285>.
52. Kwak C, Jeong BC, Kim HK, Kim EC, Choo MS, Kim HH. Molecular epidemiology of fecal Oxalobacterformigenes in healthy adults living in Seoul, Korea. *J Endourol.* 2003;17(4):239–243. <https://doi.org/10.1089/089277903765444384>.
53. Han JZ, Zhang X, Li JG, Zhang YS. The relationship of Oxalobacterformigenes and calcium oxalate calculi. *J Tongji Med Univ.* 1995;15(4):249–252. <https://doi.org/10.1007/BF02887957>.
54. Kelly JP, Curhan GC, Cave DR, Anderson TE, Kaufman DW. Factors related to colonization with Oxalobacterformigenes in U.S. adults. *J Endourol.* 2011;25(4):673–679. <https://doi.org/10.1089/end.2010.0462>.
55. Siener R, Bangen U, Sidhu H, Hönow R, von Unruh G, Hesse A. The role of Oxalobacterformigenes colonization in calcium oxalate stone disease. *Kidney Int.* 2013;83(6):1144–1149. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.104>.
56. Ticinesi A, Milani C, Guerra A, Allegri F, Lauretani F, Nouvenne A et al. Understanding the gut-kidney axis in nephrolithiasis: an analysis of the gut microbiota composition and functionality of stone formers. *Gut.* 2018;67(12):2097–2106. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315734>.
57. Hoppe B, Grothoff JW, Hulton SA, Cochat P, Naudet P, Kemper MJ et al. Efficacy and safety of Oxalobacterformigenes to reduce urinary oxalate in primary hyperoxaluria. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3609–3015. <https://doi.org/10.1093/ndt/grf107>.
58. Tang R, Jiang Y, Tan A, Ye J, Xian X, Xie Y et al. 16S rRNA gene sequencing reveals altered composition of gut microbiota in individuals with kidney stones. *Urolithiasis.* 2018;46(6):503–514. <https://doi.org/10.1007/s00240-018-1037-y>.
59. Stern JM, Moazami S, Qiu Y, Kurland I, Chen Z, Agalliu I et al. Evidence for a distinct gut microbiome in kidney stone formers compared to non-stone formers. *Urolithiasis.* 2016;44(5):399–407. <https://doi.org/10.1007/s00240-016-0882-9>.
60. Denburg MR, Koepsell K, Lee JJ, Gerber J, Bittinger K, Tasian GE. Perturbations of the Gut Microbiome and Metabolome in Children with Calcium Oxalate Kidney Stone Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1358–1369. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019101131>.
61. Kim HN, Kim JH, Chang Y, Yang D, Joo KJ, Cho YS et al. Gut microbiota and the prevalence and incidence of renal stones. *Sci Rep.* 2022;12(1):3732. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07796-y>.
62. Miller AW, Choy D, Penniston KL, Lange D. Inhibition of urinary stone disease by a multi-species bacterial network ensures healthy oxalate homeostasis. *Kidney Int.* 2019;96(1):180–188. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.012>.
63. Zhang R, Zhao W, Zhao R, Zhao Y, Zhang Y, Liang X. Causal relationship in gut microbiota and upper urinary urolithiasis using Mendelian randomization. *Front Microbiol.* 2023;14:1170793. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1170793>.
64. Wang Y, Sun J, Xie S, Zhou Y, Wang T, Liu Z et al. Increased abundance of bacteria of the family Muribaculaceae achieved by fecal microbiome transplantation correlates with the inhibition of kidney calcium oxalate stone deposition in experimental rats. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;13:1145196. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1145196>.
65. Ellison JS, Atkinson SN, Hayward M, Hokanson E, Sheridan KR, Salzman N. The intestinal microbiome of children with initial and recurrent nephrolithiasis: A pilot study and exploratory analysis. *J Pediatr Urol.* 2024;20(1):18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2023.09.015>.
66. Jia Y, Han M, Ge H, Qiao J, Chen R, Li C et al. Dysbiosis of gut and urinary microbiota in urolithiasis patients and post-surgical cases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1633783. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1633783>.
67. Zheng H, Wang C, Yu X, Zheng W, An Y, Zhang J et al. The Role of Metabolomics and Microbiology in Urinary Tract Infection. *Int J Mol Sci.* 2024;25(6):3134. <https://doi.org/10.3390/ijms25063134>.
68. Xia B, Wang J, Zhang D, Hu X. The human microbiome links to prostate cancer risk and treatment (Review). *Oncol Rep.* 2023;49(6):123. <https://doi.org/10.3892/or.2023.8560>.
69. Brubaker L, Wolfe AJ. The female urinary microbiota, urinary health and common urinary disorders. *Ann Transl Med.* 2017;5(2):34. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.11.62>.
70. Wang Z, Zhang Y, Zhang J, Deng Q, Liang H. Recent advances on the mechanisms of kidney stone formation (Review). *Int J Mol Med.* 2021;48(2):149. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4982>.
71. Murina F, Vicariotto F, Lubrano C. Efficacy of an orally administered combination of *Lactobacillus paracasei* LC11, cranberry and D-mannose for the prevention of uncomplicated, recurrent urinary tract infections in women. *Urologia.* 2021;88(1):64–68. <https://doi.org/10.1177/0391560320957483>.
72. Taheri H, Feizabadi MM, Keikha R, Afkari R. Therapeutic effects of probiotics and herbal medications on oxalate nephrolithiasis: a mini systematic review. *Iran J Microbiol.* 2024;16(1):4–18. <https://doi.org/10.18502/ijm.v16i1.14866>.
73. Chutipongtanate S, Sutthimethakorn S, Chiangjong W, Thongboonkerd V. Bacteria can promote calcium oxalate crystal growth and aggregation. *J Biol Inorg Chem.* 2013;18(3):299–308. <https://doi.org/10.1007/s00775-012-0974-0>.
74. Barr-Beare E, Saxena V, Hilt EE, Thomas-White K, Schober M, Li B et al. The Interaction between Enterobacteriaceae and Calcium Oxalate Deposits. *PLoS ONE.* 2015;10(10):e0139575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139575>.
75. Jung HD, Cho S, Lee JY. Update on the Effect of the Urinary Microbiome on Urolithiasis. *Diagnostics.* 2023;13(5):951. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050951>.

75. Choi HW, Lee KW, Kim YH. Microbiome in urological diseases: Axis cross-talk and bladder disorders. *Investig Clin Urol.* 2023;64(2):126–139. <https://doi.org/10.4111/icu.20220357>.
76. Xie J, Huang JS, Huang XJ, Peng JM, Yu Z, Yuan YQ et al. Profiling the urinary microbiome in men with calcium-based kidney stones. *BMC Microbiol.* 2020;20(1):41. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01734-6>.
77. Zampini A, Nguyen AH, Rose E, Monga M, Miller AW. Defining Dysbiosis in Patients with Urolithiasis. *Sci Rep.* 2019;9(1):5425. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41977-6>.
78. Modi SR, Collins JJ, Relman DA. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4212–4218. <https://doi.org/10.1172/JCI72333>.
79. Ferraro PM, Curhan GC, Gambaro G, Taylor EN. Antibiotic Use and Risk of Incident Kidney Stones in Female Nurses. *Am J Kidney Dis.* 2019;74(6):736–741. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.005>.
80. Liu M, Devlin JC, Hu J, Volkova A, Battaglia TW, Ho M et al. Microbial genetic and transcriptional contributions to oxalate degradation by the gut microbiota in health and disease. *Elife.* 2021;10:e63642. <https://doi.org/10.1101/2020.01.27.20018770>.
81. Miller AW, Orr T, Dearing D, Monga M. Loss of function dysbiosis associated with antibiotics and high fat, high sugar diet. *ISME J.* 2019;13(6):1379–1390. <https://doi.org/10.1038/s41396-019-0357-4>.
82. Tavichakorntrakool R, Prasongwattana V, Sungkeeree S, Saisud P, Sribenjalux P, Pimratana C et al. Extensive characterizations of bacteria isolated from catheterized urine and stone matrices in patients with nephrolithiasis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(11):4125–4130. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs057>.
83. Pei X, Liu M, Yu S. How is the human microbiome linked to kidney stones? *Front Cell Infect Microbiol.* 2025;15:1602413. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1602413>.

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, 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

Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор, главный врач Детской городской клинической больницы имени З.А. Башляевой; 125373, 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; osmanovim@zdrav.mos.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

Бекмурзаева Гульфижат Баудиновна, к.м.н., заведующая нефрологическим отделением, врач-нефролог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; gulfizat@inbox.ru

Анисимова Полина Дмитриевна, клинический ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; amstaffanis@gmail.com

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, 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

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; Director of the University Pediatric Clinic, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov; 1, Ostrovi-tyanov St., Moscow, 117997, Russia; osmanovim@zdrav.mos.ru

Viktoria D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika.churilova.2020@yandex.ru

Gulfizat B. Bekmurzaeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Nephrology Department, nephrologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; gulfizat@inbox.ru

Polina D. Anisimova, Clinical Resident 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; amstaffanis@gmail.com

Клиническая и лабораторная диагностика керииона Цельса у детей

Е.И. Касихина^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, М.Н. Острецова², П.С. Уткин¹, С.А. Полевщикова¹, В.В. Солнцев^{1,2}, В.К. Солнцева³, О.В. Жукова^{1,2}, С.С. Исмагуллаева^{1,2}, А.В. Жучкина¹

¹ Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17

² Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Кериион Цельса (kerion Celsi) – это островоспалительная реакция, развивающаяся в ответ на проникновение дерматофитов в волосные фолликулы и сопровождающаяся присоединением вторичной бактериальной инфекции и реакцией лимфатических узлов. Частота развития керииона при микозе данной локализации может варьировать от 15 до 57%. Несмотря на широкое распространение дерматофитов в педиатрической популяции, исследования в области этиологии и диагностики керииона Цельса ограничены и противоречивы. Цель настоящей работы – анализ клинических и лабораторных особенностей керииона Цельса, вызванного *Trichophyton tonsurans*. В статье приводится описание клинического случая керииона Цельса, вызванного антропофильным грибом *T. tonsurans*. Пациент получал комплексное лечение в условиях суточного дерматовенерологического стационара ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения г. Москвы». Развитие керииона Цельса было обусловлено некорректным длительным применением топических глюкокортикостероидов, а также отсрочено по причине неправильной диагностической тактики в амбулаторном звене. При лабораторном исследовании патологического материала, полученного у пациента, рост культуры *T. tonsurans* не был выявлен. Этиологический диагноз был выставлен на основании результатов прямой микроскопии и ПЦР. При прямой микроскопии волоса было выявлено расположение спор по типу *endothrix*. После госпитализации в детское дерматовенерологическое отделение пациент быстро отреагировал на лечение пероральными антимикотиками и антибиотиками. Несмотря на широкое распространение дерматофитов в педиатрической популяции, исследования в области этиологии и диагностики керииона Цельса ограничены и противоречивы. Продемонстрированный в статье международный и отечественный опыт диагностики керииона Цельса свидетельствует о необходимости направления детей с высыпаниями на коже волосистой части головы на консультацию к врачу-дерматовенерологу для своевременной диагностики микоза и предупреждения развития серьезных осложнений.

Ключевые слова: микозы волосистой части головы, кериион Цельса, *Trichophyton tonsurans*, дети, диагностика

Для цитирования: Касихина ЕИ, Острецова МН, Уткин ПС, Полевщикова СА, Солнцев ВВ, Солнцева ВК, Жукова ОВ, Исмагуллаева СС, Жучкина АВ. Клиническая и лабораторная диагностика керииона Цельса у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(19):212–218. <https://doi.org/10.21518/ms2025-439>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and laboratory diagnosis of kerion Celsi in children

Elena I. Kasikhina^{1,2✉}, kasprof@bk.ru, Maria N. Ostretsova², Petr S. Utkin¹, Svetlana A. Polevshchikova¹, Viktor V. Solntsev^{1,2}, Viktoriya K. Solntseva³, Olga V. Zhukova^{1,2}, Svetlana S. Ismatullaeva^{1,2}, Anastasiia V. Zhuchkina¹

¹ Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Kerion Celsi is an acute inflammatory reaction that develops in response to the penetration of dermatophytes into hair follicles and is accompanied by a secondary bacterial infection and a reaction of the lymph nodes. The incidence of kerion in mycosis of this localization can vary from 15% to 57%. Despite the widespread distribution of dermatophytes in the pediatric population, studies in the field of etiology and diagnostics of kerion Celsi are limited and contradictory. The aim of this study is to analyze the clinical and laboratory features of kerion Celsi caused by *Trichophyton tonsurans*. The article describes a case of kerion Celsi caused by the anthropophilic fungus *T. tonsurans*. The patient received complex treatment in the conditions of the daily dermatovenereology hospital of the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology of Moscow Health Department. The development of kerion Celsi was caused by incorrect long-term use of topical glucocorti-

costeroids, and was also delayed due to incorrect diagnostic tactics in the outpatient setting. During the laboratory examination of the pathological material obtained from the patient, the growth of the *T. tonsurans* culture was not obtained. The etiological diagnosis was made based on the results of direct microscopy and PCR. Direct microscopy of the hair revealed the location of the spores as *endothrix*. After hospitalization in the pediatric dermatovenereology department, the patient quickly responded to treatment with oral antimycotics and antibiotics. Kerion Celsi is a difficult-to-treat form of scalp mycosis that negatively affects the quality of life of the child and family. The international and domestic experience in diagnosing kerion Celsi demonstrated in the article indicates the need to refer children with rashes on the scalp to a dermatovenereologist for timely diagnosis of mycosis and prevention of serious complications.

Keywords: scalp mycoses, kerion Celsi, *Trichophyton tonsurans*, children, diagnostics

For citation: Kasikhina EI, Ostretsova MN, Utkin PS, Polevshchikova SA, Solntsev VV, Solntseva VK, Zhukova OV, Ismatullaeva SS, Zhuchkina AV. Clinical and laboratory diagnosis of kerion Celsi in children. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):212–218. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-439>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Керион Цельса (kerion Celsi, КЦ) – это островоспалительная реакция, развивающаяся в ответ на проникновение дерматофитов в волосные фолликулы и сопровождающаяся присоединением вторичной бактериальной инфекции и реакцией лимфатических узлов [1–3]. Согласно современной классификации, КЦ относится к воспалительной разновидности микоза волосистой части головы (*tinea capitis*, ВЧГ), наиболее распространенными возбудителями которой являются *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophytes* и антропофильный *Trichophyton tonsurans*. Геофильные виды и плесень крайне редко являются причиной КЦ [1]. У детей достоверно чаще развивается микоз ВЧГ, осложненный развитием КЦ, чем у взрослых [4, 5]. По мнению А.К. Gupta et al., у детей ведущим этиологическим агентом, приводящим к вторичному развитию кериона, сопровождающегося глубокой фолликулярной инвазией, отечными и пустулезными высыпаниями с алопецией, является *M. canis* [2].

Керион – это уникальная клиническая форма, которая может усложнять диагностический поиск и напоминать бактериальную инфекцию или неинфекционный дерматит из-за наличия в очагах таких морфологических элементов, как пустулы и папулы на отечном основании. Данное обстоятельство повышает риск назначения неправильного лечения одним или несколькими курсами антибактериальных средств или кортикостероидов без исследования на возможную грибковую инфекцию. Это подтверждается результатами клинического исследования J. Morrell и E. Stratman, которые наблюдали 51 пациента с диагнозом «микоз ВЧГ, вызванный инфекцией *T. verrucosum*», обусловленным длительным контактом с крупным рогатым скотом на территории Северной Америки [6]. Половина пациентов – 26 (51,0%) – были эмпирически пролечены местными / пероральными антибиотиками или топическими глюкокортикостероидами (ГКС). Кроме того, большинству пациентов требовалось направление к специалисту-дерматовенерологу для определения окончательного, лабораторно подтвержденного диагноза – инфекции, вызванной *T. verrucosum*, – и назначения лечения. Интервал от момента появления первых симптомов до установления окончательного диагноза «микоз», по данным J. Morrell и E. Stratman, составлял в среднем 41,5 дня [6].

Точные сведения о частоте встречаемости и доле КЦ в структуре микозов ВЧГ отсутствуют. Современные данные преимущественно представлены описанием единичных клинических случаев [5, 7] или упоминанием в результатах наблюдательных клинических исследований [6, 8–10].

Индийские ученые под руководством M.R. Saroor сообщили о множественных островоспалительных очагах КЦ у трех детей из одной семьи, спровоцированных инфекцией *M. canis* [5]. В китайском проспективном исследовании J. Zeng et al. были обобщены данные 60 детей из провинции Цзилинь с микозом ВЧГ, из них КЦ, характеризующийся болезненными, отечными, везикулярными и пустулезными поражениями с алопецией, был зарегистрирован в 13 (21,7%) случаях [8]. В этиологической структуре КЦ были представлены *M. canis* (53,8%), *T. mentagrophytes* (23,1%) и *T. interdigitale* (7,7%). В 15,4% случаев вид возбудителя не был определен [8]. В другом китайском исследовании W. Zheng et al. частота регистрации КЦ среди детей с микозом ВЧГ на острове Хайнань (провинция с тропическим климатом) составила 57,89% [9].

Данные результаты подчеркивают важность тщательного сбора эпидемиологического анамнеза, сведений о контакте с животными, особенно в профессиональной сфере (например, фермер, заводчик), увлечениях, занятиях спортом, туризме, а также необходимость обязательного микологического исследования для пациентов с воспалительными поражениями, нетипичными для дерматофитий [2].

В данной статье представлен случай развития КЦ у мальчика 9 лет.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Р., 9 лет (2015 г. р.), находился под наблюдением в обособленном подразделении «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы». При поступлении в стационар ребенок предъявлял жалобы на высыпания на коже ВЧГ, зуд, болезненность в местах высыпаний.

Анамнез жизни: вакцинация проводилась согласно графику национального календаря профилактических

● **Рисунок 1.** Множественные отежные высыпания на коже волосистой части головы у пациента на фоне применения топических глюкокортикостероидов

● **Figure 1.** Multiple edematous rashes on the scalp of a patient treated with topical glucocorticosteroids



прививок; перенесенные заболевания: острые респираторные вирусные инфекции; хронические заболевания: H52.5 – нарушение аккомодации. Аллергологический и наследственный анамнезы не отягощены.

Эпидемиологический анамнез: за пределы города Москвы (в том числе за пределы Российской Федерации) пациент не выезжал. Со слов матери, ребенок в течение последнего года занимался вольной борьбой.

Анамнез болезни: впервые высыпания на коже ВЧГ и правой руки у пациента появились в марте 2025 г., что послужило поводом для обращения к педиатру в детскую поликлинику по месту жительства. Педиатром был установлен диагноз «L30.8 – другой уточненный дерматит». Назначение короткого курса наружной терапии тГКС привело к уменьшению выраженности воспалительных

явлений. В начале мая 2025 г. процесс на ВЧГ рецидивировал в тех же местах, но с манифестацией воспалительных отежных очагов, на которые родители самостоятельно наносили тГКС в течение 3 нед. (рис. 1).

На фоне ухудшения кожного процесса 26 мая 2025 г. мальчик был повторно проконсультирован педиатром детской городской поликлиники по месту жительства, который на основании жалоб на множественные болезненные гнойные высыпания на коже головы, имеющие тенденцию к периферическому росту, направил пациента на консультацию к дерматовенерологу в филиал «Люблинский» ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы». На основании эпидемиологического анамнеза и клинической картины врачом-дерматовенерологом был поставлен предварительный диагноз: В35.0 – микоз бороды и головы. У пациента был взят материал с чешуек кожи и волос для микологического исследования на патогенные грибы, а также рекомендовано применение наружного антимикотика. В связи с ухудшением общего состояния (повышение температуры тела до 38 °С, прогрессирование воспалительно-гнойного кожного процесса) 29 мая 2025 г. пациент был госпитализирован в инфекционное отделение ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского Департамента здравоохранения города Москвы» с диагнозом «В35.8 – инфильтративно-нагноительная форма трихофитии». Проведено лечение: ампициллин + сульбактам 1,65 фл. в/в струйно, однократно; нимесулид 50 мг внутрь, однократно; натрия хлорид 20 мл в/в струйно, однократно. 30 мая 2025 г. пациент был переведен для дальнейшего комплексного лечения в суточный дерматовенерологический стационар обособленного подразделения «Северо-Восточная клиника с детским центром» ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии Департамента здравоохранения города Москвы» (рис. 2).

● **Рисунок 2.** Хронология развития болезни у пациента Р. 9 лет: ключевые события и прогноз

● **Рисунок 2.** Chronology of the disease in 9-year-old patient: key events and prognosis



ФИЗИКАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Status specialis при поступлении в стационар. Патологический процесс на коже ВЧГ носит островоспалительный характер; представлен множественными очагами неправильной формы ярко-красного цвета, от 1,0 до 7,0 см в диаметре, склонными к слиянию, возвышающимися над видимо неизменной кожей, с гнойным содержимым, покрытыми гнойно-геморрагическими корками и чешуйками, пустулами. Волосы в очагах частично отсутствуют (рис. 3). Фолликулярный аппарат сглажен. Шейные и заушные лимфатические узлы слева увеличены в диаметре от 1 до 3 см, мягкой и эластичной консистенции, безболезненны. Видимые слизистые оболочки интактны. Ногтевые пластины кистей и стоп не изменены. На момент осмотра

- **Рисунок 3.** Динамика клинических проявлений микоза
- **Figure 3.** Dynamics of clinical manifestations of scalp mycosis



Примечание. А – при поступлении; В – на 7-й день нахождения в стационаре; С – на 12-й день нахождения в стационаре (перед выпиской).

чесотка и педикулез не выявлены. Дермографизм смешанный. При люминесцентном исследовании очага с использованием лампы Вуда свечения не выявлено.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Биохимический анализ крови от 02.06.2025: исследуемые биохимические показатели в пределах референсных возрастных значений. **Общий клинический анализ мочи от 02.06.2025** (референсные значения указаны в скобках): лейкоциты – 12,0 количество клеток/мкл (0–5,8), остальные показатели в пределах референсных значений. **Общий клинический анализ крови от 02.06.2025:** количество тромбоцитов (PLT) – $454 \times 10^9/\text{л}$ (150–400), общий объем тромбоцитов – 0,36% (0,17–0,34), средний объем тромбоцитов в крови – 7,9 фл (9,2–11,4), относительное количество эозинофилов – 5,2% (0,5–5), абсолютное количество базофилов – $0,08 \times 10^9/\text{л}$ (0,01–0,06), относительное количество базофилов – 1,1% (0–1), скорость оседания эритроцитов – 23 мм/ч (2–10), остальные показатели – в пределах референсных значений.

Микологическое исследование. Бактериологическое исследование от 02.06.2025: роста патогенных грибов нет.

При **прямой микроскопии волос от 02.06.2025** с 10% КОН выявлены мицелий и споры гриба (рис. 4). Методом ПЦР от 02.06.2025 выявлена ДНК *T. tonsurans*.

Клинический диагноз

На основании клинической картины и результатов лабораторных исследований больному выставлен основной диагноз: В35.0 – микоз волосистой части головы, инфильтративно-нагноительная форма. Сопутствующий диагноз: Н52.5 – нарушение аккомодации.

Медицинское вмешательство

Проведена системная терапия: гризефульвин перорально 375 мг 2 раза в сутки на 14 дней; цефтриаксон внутримышечно 0,7 г 1 раз в сутки в течение 10 дней. Наружная терапия: тербинафин 1% крем 2 раза в сутки 14 дней.

Динамика и исходы

В процессе терапии наблюдалась положительная динамика кожного патологического процесса: отмечался регресс островоспалительных изменений, отторжение корок, исчезновение субъективных жалоб (рис. 3В, С). Рекомендовано продолжить амбулаторное лечение под

наблюдением дерматовенеролога по месту жительства: гризеофульвин (125 мг) по схеме, сертаконазол 2% крем 2 раза в сутки, длительно, в течение 4–6 нед. под контролем лабораторных исследований (микроскопическое исследование на патогенные грибы, клинический и биохимический анализ крови).

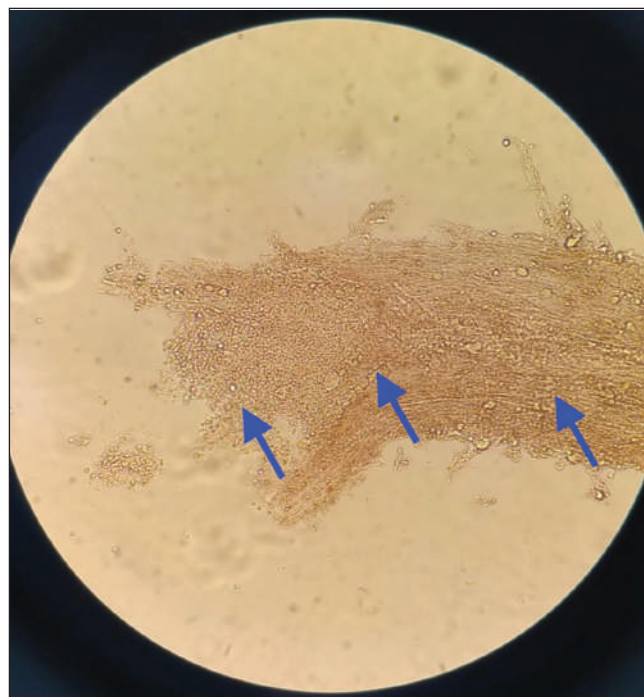
ОБСУЖДЕНИЕ

КЦ – клиническая разновидность гнойного воспалительного микоза ВЧГ. Частота развития КЦ при микозе данной локализации может варьировать от 15% [10] до 57% [9]. Клиническая диагностика КЦ базируется на диагностических критериях, предложенных А.М. John et al. [11], которые отражены в *таблице*.

Таким образом, КЦ характеризуется болезненной воспалительной инфильтрацией с флюктуацией,

● **Рисунок 4.** Микропрепарат волоса, пораженного *Trichophyton tonsurans*: расположение спор (отмечено синими стрелками) по типу *endothrix* (увеличение $\times 40$)

● **Figure 4.** Hair affected by *Trichophyton tonsurans*: spore arrangement (blue arrows) by *endothrix* type ($\times 40$ magnification)



● **Таблица.** Большие и малые диагностические критерии кериона Цельса [11]

● **Table.** Major and minor diagnostic criteria for kerion Celsi [11]

Большие критерии	Малые критерии
- Болезненность при пальпации - Алопеция в области воспалительного очага - Многочисленные пустулы и узлы с гнойным отделяемым - Шелушение на поверхности очагов	- ID-реакция, реакция аутоэкзематизации - Регионарный лимфаденит - Короткие обломанные волосы (1–2 мм) - Отечные бляшки тестоватой консистенции - Четкие границы очагов - Гиперемия кожи - Зуд

определяемой при пальпации и сопровождающейся лимфаденопатией. Наиболее часто в процесс вовлекаются заднешейные и заушные лимфатические узлы, на ВЧГ формируются как единичные, так и множественные очаги [12, 13], что и наблюдалось в представленном выше клиническом случае. КЦ начинается с появления воспалительного опухолевидного образования или инфильтрата с многочисленными пустулами и обильным гнойным содержимым, которое ссыхается в корки медового цвета. Наиболее значимым симптомом этого типа микоза ВЧГ является боль (*таблица*). В инфильтрате волосы неплотно прилегают к волосным фолликулам и легко удаляются. При надавливании из волосных фолликулов выделяется гнойное содержимое (симптом «сита») [12]. Гиперэргическая реакция тканей приводит к элиминации возбудителя, клинически проявляясь рубцовой алопецией. Согласно литературным данным, самоизлечение может происходить в течение 4 мес. [12]. Диагностическим стандартом при выявлении дерматофитий являются прямое микроскопическое исследование с использованием световой и флуоресцентной микроскопии и культуральное исследование [13, 14]. В нашем клиническом случае рост культуры гриба не был получен. Однако при микроскопическом исследовании споры и мицелий гриба *T. tonsurans* присутствовали в большом количестве внутри волоса (тип *endothrix*). М. Piorunek et al. считают, что диагностическая ценность метода прямой микроскопии может составлять 90,5% [14]. Неправильная техника взятия материала может привести к ложноотрицательным результатам микологического исследования и отсроченному назначению этиотропной терапии.

В последнее десятилетие для идентификации видов используются чувствительные молекулярные методы, включая ПЦР в реальном времени и MALDI-TOF MS [13–15]. В нашем клиническом наблюдении исследование патологического материала методом ПЦР позволило идентифицировать вид гриба у пациента с КЦ.

Число публикаций, посвященных этиологической роли антропофильного гриба *T. tonsurans* в развитии КЦ у детей, ограничено [14, 16]. Клиническая картина микозов, вызванных антропофильными грибами, характеризуется как «стертая» и проявляется эритематозными очагами со слабым шелушением. В приведенном клиническом случае диагностическая ошибка при первом обращении ребенка (высыпания были расценены как симптом дерматита) привела к назначению ТГКС, которые при длительном применении спровоцировали развитие КЦ. Срок постановки правильного этиологического диагноза у пациента составил 3 мес. Своевременное проведение лабораторной диагностики микозов является одним из способов сокращения времени постановки этиологического диагноза [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КЦ – трудно поддающаяся лечению форма ВЧГ, которая отрицательно влияет на качество жизни ребенка и семьи. Несмотря на широкое распространение дерматофитов в педиатрической популяции, исследования в области

этиологии и диагностики КЦ ограничены и противоречивы. Современная диагностика КЦ основана на тщательном анализе анамнеза, клинических симптомов, систематизированных в большие и малые критерии, и данных комплексного микологического исследования. Продемонстрированный в статье международный и отечественный опыт диагностики КЦ свидетельствует о необходимости

направления детей с высыпаниями на коже ВЧГ на консультацию к врачу-дерматовенерологу для своевременной диагностики микоза и предупреждения развития серьезных осложнений.



Поступила / Received 11.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 22.09.2025
Принята в печать / Accepted 26.09.2025

Список литературы / References

- Chiriac A, Diaconeasa A, Voicu C, Ivaniciu M, Miulescu R, Chiriac AE et al. Kerion Celsi in infants and children – A narrative review 2010-2023. *Mycoses*. 2024;67(1):e13675. <https://doi.org/10.1111/myc.13675>.
- Gupta AK, Wang T, Susmita, Talukder M, Bakotic WL. Global Dermatophyte Infections Linked to Human and Animal Health: A Scoping Review. *Microorganisms*. 2025;13(3):575. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13030575>.
- Wei S, Wang H, Li A, Yuan C. Kerion Celsi caused by *Microsporum gypseum* in a Chinese child, a case report. *Medicine*. 2022;101(13):e28936. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028936>.
- Courtellemont L, Chevrier S, Degeilh B, Belaz S, Gangneux JP, Robert-Gangneux F. Epidemiology of *Trichophyton verrucosum* infection in Rennes University Hospital, France: A 12-year retrospective study. *Med Mycol*. 2017;55(7):720–724. <https://doi.org/10.1093/mmy/myw142>.
- Capoor MR, Sharma S, Goenka S, Das S, Rudramurthy SM, Khunger N, Kamra N. Tinea capitis caused by *Microsporum canis*: A case study of three family members in India, a non-endemic region. *Indian J Med Microbiol*. 2024;50:100621. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2024.100621>.
- Morrell J, Stratman E. Primary care and specialty care delays in diagnosing *Trichophyton verrucosum* infection related to cattle exposure. *J Agromedicine*. 2011;16(4):244–250. <https://doi.org/10.1080/1059924X.2011.605715>.
- Toyosawa Y, Kimura U, Kurihara M, Noguchi H, Matsumoto T, Hiruma M et al. Kerion Celsi Caused by *Nannizzia gypsea* in a Two-Year-Old Child Who Had Been Hospitalized Since Birth. *Med Mycol J*. 2022;63(1):21–23. <https://doi.org/10.3314/mmj.21-00021>.
- Zeng J, Wang S, Guo L, Lv S, Shan B, Liu Z, Li F. Pediatric tinea capitis in Jilin Province: analyzing previous results from a new perspective. *Mycopathologia*. 2023;188(5):515–522. <https://doi.org/10.1007/s11046-023-00718-0>.
- Zheng W, Qiao F, Yang X, Tang X, Lin C, Chen Q et al. Tinea capitis in Hainan: a prospective study. *Front Cell Infect Microbiol*. 2025;15:1590315. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1590315>.
- Veasey JV, Muzy GSC. Tinea capitis: correlation of clinical presentations to agents identified in mycological culture. *An Bras Dermatol*. 2018;93(3):465–466. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20187435>.
- John AM, Schwartz RA, Janniger CK. The kerion: an angry tinea capitis. *Int J Dermatol*. 2018;57(1):3–9. <https://doi.org/10.1111/ijd.13423>.
- Reyes IAF, Vega DC, Arriaga LFR, Camacho BU, Mar n ACF, Guzm n RA. Kerion celsi caused by *microsporum gypseum*: report of two cases and review. *J Dermat Cosmetol*. 2018;2(3):151–157. <https://doi.org/10.15406/jdc.2018.02.00066>.
- Солнцев ВВ, Касихина ЕИ, Острецова МН, Полевщикова СА, Абдаллах НСА, Жучкина АВ и др. Особенности клинической и лабораторной диагностики микоза волосистой части головы. *Медицинский совет*. 2025;19(5):188–195. <https://doi.org/10.21518/ms2025-165>.
- Solntsev VV, Kasikhina EI, Ostretsova MN, Polevshchikova SA, Abdallah NSA, Zhuchkina AV et al. Features of clinical and laboratory diagnostics of scalp mycosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(5):188–195. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-165>.
- Piorunek M, Kubisiak-Rzepczyk H, Trafas T, Piorunek T. Superficial Zoonotic Mycoses in Humans Associated with Cattle. *Pathogens*. 2024;13(10):848. <https://doi.org/10.3390/pathogens13100848>.
- Гущин АЕ, Носырева КК, Негашева ЕС, Полевщикова СА, Сапожникова НА, Поткаев НН. Первый опыт применения метода ПЦР в реальном времени для диагностики дерматофитий и его сравнительная оценка с КОН-микроскопией и микологическим посевом. *Клиническая дерматология и венерология*. 2023;22(4):382–391. <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041382>.
- Guschin AE, Nosyрева КК, Negasheva ES, Polevshchikova SA, Sapozhnikova NA, Potkaev NN. First experience of Real-Time PCR method application for dermatophytosis diagnosis and its comparison with KOH-microscopy and mycological culture. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2023;22(4):382–391. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/klinderma202322041382>.
- Медведева ТВ, Леина ЛМ, Петунова ЯГ, Чилина ГА, Пчелин ИМ. Антропонозная трихофития: представление об этиологии, эпидемиологии, дифференциальном диагнозе. Клинические случаи и обзор литературы. *Проблемы медицинской микологии*. 2021;23(3):29–37. <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2021-3-29-37>.
- Medvedeva TV, Leina LM, Petunova YG, Chilina GA, Pchelin IM. Anthroponotic trichophytosis: view of the etiology, epidemiology, differential diagnosis. Clinical cases and literature review. *Problems in Medical Mycology*. 2021;23(3):29–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/1999-6780-2021-3-29-37>.

Согласие пациентов на публикацию: законный представитель пациента подписал информированное согласие на публикацию данных.

Basic patient privacy consent: legal representative of the patient signed informed consent regarding publishing data.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.И. Касихина, В.В. Солнцев, О.В. Жукова, П.С. Уткин

Концепция и дизайн исследования – Е.И. Касихина, О.В. Жукова, В.В. Солнцев

Написание текста – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, П.С. Уткин, В.В. Солнцев, С.А. Полевщикова, А.В. Жучкина

Сбор и обработка материала – С.А. Полевщикова, Е.И. Касихина, А.В. Жучкина, В.К. Солнцева

Обзор литературы – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, О.В. Жукова, С.С. Исмагуллаева

Анализ материала – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, В.К. Солнцева, В.В. Солнцев, О.В. Жукова

Редактирование – М.Н. Острецова, В.В. Солнцев, О.В. Жукова

Утверждение окончательного варианта статьи – Е.И. Касихина, М.Н. Острецова, П.С. Уткин, С.А. Полевщикова, В.В. Солнцев, В.К. Солнцева, О.В. Жукова, А.В. Жучкина, С.С. Исмагуллаева

Contribution of authors:

Concept of the article – Elena I. Kasikhina, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova, Petr S. Utkin

Study concept and design – Elena I. Kasikhina, Olga V. Zhukova, Viktor V. Solntsev

Text development – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Petr S. Utkin, Viktor V. Solntsev, Svetlana A. Polevshchikova, Anastasiia V. Zhuchkina

Collection and processing of material – Svetlana A. Polevshchikova, Elena I. Kasikhina, Anastasiia V. Zhuchkina, Viktoriya K. Solntseva

Literature review – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Olga V. Zhukova, Svetlana S. Ismatullaeva

Material analysis – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Viktoriya K. Solntseva, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova

Editing – Maria N. Ostretsova, Viktor V. Solntsev, Olga V. Zhukova

Approval of the final version of the article – Elena I. Kasikhina, Maria N. Ostretsova, Petr S. Utkin, Svetlana A. Polevshchikova, Viktor V. Solntsev, Viktoriya K. Solntseva, Olga V. Zhukova, Anastasiia V. Zhuchkina, Svetlana S. Ismatullaeva

Информация об авторах:

Касихина Елена Игоревна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Острецова Мария Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Уткин Петр Сергеевич, врач-дерматовенеролог, заведующий дерматовенерологическим (детским) стационаром обособленного подразделения «Северо-Восточная клиника с детским центром», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>; dr.utkin@mail.ru

Полевщикова Светлана Алексеевна, к.м.н., заведующая центральным лабораторным отделением централизованной клинко-диагностической лаборатории, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Солнцев Виктор Викторович, к.м.н., ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; заведующий обособленным подразделением «Северо-Восточная клиника с детским центром», Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Солнцева Виктория Константиновна, к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени А.А. Воровьева, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0003-3783-9232>; speak_to_vika@mail.ru

Жукова Ольга Валентиновна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; главный врач, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Исмагуллаева Светлана Сергеевна, ассистент кафедры дерматовенерологии, аллергологии и косметологии Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Жучкина Анастасия Владимировна, врач-дерматовенеролог, Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 17; <https://orcid.org/0009-0002-9847-8434>; qegeqqeeq@mail.ru

Information about the authors:

Elena I. Kasikhina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0767-8821>; kasprof@bk.ru

Maria N. Ostretsova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3386-1467>; ostretsova-mn@rudn.ru

Petr S. Utkin, Dermatologist, Head of the Department of the Separate Division "North-Eastern Clinic with a Children's Center", Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5934-8480>; dr.utkin@mail.ru

Svetlana A. Polevshchikova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Central Laboratory Department of the Centralised Clinical Diagnostic Laboratory, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8018-086X>; polevshchikova.s@mosderm.ru

Victor V. Solntsev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Head of the Separate Division "North-Eastern Clinic with a Children's Center", Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-2744-6678>; svds@mosderm.ru

Viktoriya K. Solntseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology named after A.A. Vorobyov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3783-9232>; speak_to_vika@mail.ru

Olga V. Zhukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Chief Medical Officer, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5723-6573>; klinderma@inbox.ru

Svetlana S. Ismatullaeva, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Allergology and Cosmetology, Institute of Medicine, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0968-5678>; morgunova85ss@gmail.com

Anastasiya V. Zhuchkina, Dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology; 17, Leninskiy Ave., Moscow, 119071, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-9847-8434>; qegeqqeeq@mail.ru

Изменения в частоте носительства *Streptococcus pneumoniae* и в структуре его серотипового состава у организованных детей дошкольного возраста на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции

А.А. Гирина¹, <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>, doctor_okb@mail.ru
Л.В. Толмачева¹, <https://orcid.org/0009-0003-1992-3622>, Ltomracheva@bk.ru
А.Л. Заплатников², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru
М.В. Малхасьян³, <https://orcid.org/0009-0002-2912-3808>, mmv086@yandex.ru
Е.В. Лалетина³, <https://orcid.org/0009-0005-2791-1132>, cat.shilova@yandex.ru

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40

² Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40

Резюме

Введение. Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae*, по-прежнему остаются одной из глобальных проблем здравоохранения. Наиболее уязвимыми для пневмококковых инфекций являются дети первых 5 лет жизни, а также взрослые старше 60 лет и пациенты с различными тяжелыми хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями.

Цель. Изучить изменения в частоте носительства *S. pneumoniae* и в структуре его серотипового состава на фоне пневмококковой вакцинации детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения (организованные дети).

Материалы и методы. Изучена динамика изменений частоты носительства *S. pneumoniae* и структуры пейзажа его серотипов на фоне вакцинации ПКВ13 у 1 350 организованных детей в возрасте от 1 года до 5 лет 11 мес. 29 дней (средний возраст – 4,43 ± 0,31 года). В исследование были включены 510 детей в 2016–2018 гг. и 840 детей в 2020–2022 гг. Работа выполнена в рамках международного проспективного многоцентрового исследования SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) в г. Ханты-Мансийске.

Результаты и обсуждение. Установлено, что на фоне вакцинации частота носительства *S. pneumoniae* снизилась в целом с 55,9% до 34,2% ($p < 0,05$). Уменьшение носительства пневмококка имело место во всех возрастных группах: у детей 1–2 лет – с 64,3% до 51,0%; 3 лет – с 63,6% до 37,6%; 4 лет – с 58,3% до 35,0%; 5 лет – с 47,1% до 28,4% (до и после вакцинации соответственно). В связи с этим обсуждается необходимость мониторингирования носительства *S. pneumoniae* с обязательным определением его серотиповой структуры для своевременной замены вакцины. Представлены данные литературы по безопасности и иммунологической эффективности пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 20-валентной вакцины, которая, помимо капсулярных полисахаридов тех серотипов пневмококка, которые входят в ПКВ13, дополнительно содержит капсулярные полисахариды.

Выводы. Вакцинация против пневмококковой инфекции, проводимая в рамках национального календаря прививок, позволила существенно – в 1,6 раза ($p < 0,05$) – снизить уровень носительства *S. pneumoniae* у организованных детей дошкольного возраста.

Ключевые слова: вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная, вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная 20-валентная, вакцинация, дети, пневмококковая инфекция, организованные дети, пневмококк, *S. pneumoniae*

Для цитирования: Гирина АА, Толмачева ЛВ, Заплатников АЛ, Малхасьян МВ, Лалетина ЕВ. Изменения в частоте носительства *Streptococcus pneumoniae* и в структуре его серотипового состава у организованных детей дошкольного возраста на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции. *Медицинский совет*. 2025;19(19):219–226. <https://doi.org/10.21518/ms2025-495>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Changes in *S. pneumoniae* carriage rates and its serotype composition structure in the institutionalized preschool children due to pneumococcal vaccination

Asiya A. Girina¹, <https://orcid.org/0000-0002-5281-1564>, doctor_okb@mail.ru

Lyudmila V. Tomracheva¹, <https://orcid.org/0009-0003-1992-3622>, Ltomracheva@bk.ru

Andrey L. Zaplatnikov², <https://orcid.org/0000-0003-1303-8318>, zaplatnikov@mail.ru

Maksim V. Malkhasyan³, <https://orcid.org/0009-0002-2912-3808>, mmv086@yandex.ru

Ekaterina V. Laletina³, <https://orcid.org/0009-0005-2791-1132>, cat.shilova@yandex.ru

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

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

³ District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia

Abstract

Introduction. *Streptococcus pneumoniae* infections remain one of the global public health concerns. The most vulnerable groups for pneumococcal infections include children in their first 5 years of life, as well as adults aged >60 years and patients with various severe chronic diseases and immunodeficiency disorders.

Aim. To study changes in *S. pneumoniae* carriage rates and its serotype composition structure due to pneumococcal vaccination of children attending preschool educational institutions (institutionalized children).

Materials and methods. We studied the trends of changes in *S. pneumoniae* carriage rates and its serotype landscape structure due to PCV13 vaccination in 1 350 institutionalized children aged 1 to 5 years 11 months and 29 days (the mean age was 4.43 ± 0.31 years). A total of 510 children were included in the study in 2016–2018 and 840 children in 2020–2022. The work was carried out within the framework of the international prospective multicenter study SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) in the city of Khanty-Mansiysk.

Results and discussion. The overall *S. pneumoniae* carriage rates were found to be reduced from 55.9% to 34.2% ($p < 0.05$). The reduction in pneumococcal carriage rates was observed in all age groups: in children aged 1–2 years old – from 64.3% to 51.0%; 3 years – from 63.6% to 37.6%; 4 years – from 58.3% to 35.0%; 5 years – from 47.1% to 28.4% (before and after vaccination respectively). Thus, the importance of monitoring *S. pneumoniae* carriage rates with the necessary determination of its serotype structure for the timely replacement of the vaccine is discussed. We presented the literature data on the safety and immunological efficacy of the 20-valent pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed vaccine, which contains capsular polysaccharides (CPSs) in addition to the CPSs of the pneumococcal serotypes that were included in PCV13.

Conclusions. Pneumococcal vaccination within the national vaccination schedule has significantly (1.6 times ($p < 0.05$)) reduced the *S. pneumoniae* carriage rates in the institutionalized preschool children.

Keywords: 3-valent pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed vaccine, 20-valent pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed vaccine, vaccination, children, pneumococcal infection, institutionalized children, pneumococcus, *S. pneumoniae*

For citation: Girina AA, Tomracheva LV, Zaplatnikov AL, Malkhasyan MV, Laletina EV. Changes in *S. pneumoniae* carriage rates and its serotype composition structure in the institutionalized preschool children due to pneumococcal vaccination. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):219–226. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-495>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции, вызванные *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк), по-прежнему остаются одной из глобальных проблем здравоохранения¹. Особо подчеркивается, что актуальность пневмококковых инфекций обусловлена не только широким распространением и высоким удельным весом в структуре бактериальных инфекционно-воспалительных заболеваний

среднего уха, околоносовых пазух и нижних отделов органов дыхания, но и серьезностью прогноза при развитии инвазивных форм (бактериемия, сепсис, тяжелая пневмония, менингит) [1–3]. При этом установлено, что наиболее уязвимыми для пневмококковых инфекций являются следующие группы населения: дети в первые 5 лет жизни, взрослые старше 60 лет, а также пациенты с различными тяжелыми хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями². Учитывая это, а также принимая во внимание высокую эффективность

¹ WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children aged <5 years – September 2025. *Weekly Epidemiological Record*. 2025;(39):411–437. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/who-wer10039-411-437>.

² Pneumococcal Vaccine Recommendations. CDC, October 26, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html>.

и безопасность активной специфической иммунизации против *S. pneumoniae*, в качестве наиболее эффективного способа предупреждения пневмококковой инфекции рекомендована обязательная плановая вакцинация лиц, указанных выше [1–5].

В Российской Федерации массовая кампания иммунизации против *S. pneumoniae* началась в 2014 г., когда пневмококковая вакцинация была включена в национальный календарь прививок³. Особо следует отметить, что в соответствии с национальным календарем прививок вакцинация детей против пневмококковой инфекции должна начинаться в первом полугодии жизни (первичная иммунизация проводится в виде 2 прививок: первая – в возрасте 2 мес., вторая – в возрасте 4,5 мес.) с последующей ревакцинацией в возрасте 15 мес., что позволяет с высоким уровнем достоверности сформировать эффективный поствакцинальный иммунитет у одной из наиболее уязвимых возрастных групп – детей первых 5 лет жизни. При этом высокая результативность вакцинации детей раннего возраста против *S. pneumoniae*, достигается благодаря тому, что для иммунизации используются конъюгированные пневмококковые вакцины. Последние, в отличие от полисахаридных, формируют полноценный иммунный ответ даже у детей первых лет жизни за счет активации Т-лимфоцитов, что способствует переключению синтеза специфических IgM на синтез специфических высокоаффинных IgG и закладке клеток иммунной памяти в ходе первичного иммунного ответа на капсулярные полисахаридные антигены пневмококка, входящие в состав вакцины [6–9]. Показано, что в России, так же как и в других странах, опыт применения вакцины пневмококковой полисахаридной конъюгированной адсорбированной 13-валентной (ПКВ13)⁴ в рамках национального календаря прививок подтвердил ее эпидемиологическую, клиническую и экономическую эффективность, а также высокий профиль безопасности. Особо при этом подчеркивается, что в Российской Федерации благодаря вакцинации против *S. pneumoniae* снизилась смертность детей до года от пневмонии и отмечена четкая тенденция к снижению заболеваемости пневмококковым менингитом среди детей первых 4 лет жизни [10, 11]. В то же время на фоне массовой вакцинации против пневмококковой инфекции установлено изменение серотиповой структуры *S. pneumoniae*, в том числе и за счет увеличения частоты носительства тех его серотипов, которые не входят в состав ПКВ13 [12, 13].

Цель исследования – изучить изменения в частоте носительства *S. pneumoniae* и в структуре его серотипового состава на фоне пневмококковой вакцинации детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения (организованные дети).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение динамики изменений частоты носительства *S. pneumoniae* и структуры пейзажа его серотипов на фоне вакцинации ПКВ13 у организованных детей дошкольного возраста проведено в одном из центров (г. Ханты-Мансийск) международного проспективного многоцентрового исследования SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) по изучению пневмококковой инфекции, реализуемого при поддержке Благотворительного фонда Ростроповича – Вишневецкой. В рамках настоящего исследования было проведено обследование на носительство *S. pneumoniae* у 1 350 организованных детей в возрасте от 1 года до 5 лет 11 мес. 29 дней (средний возраст – $4,43 \pm 0,31$ года), из которых 510 детей обследованы в 2016–2018 гг. и 840 – в 2020–2022 гг.

Критерии включения в исследование: возраст от 12 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней; посещение дошкольного образовательного учреждения; отсутствие любого инфекционно-воспалительного заболевания на момент забора биологического материала для детекции пневмококка или его ДНК; наличие добровольного информированного согласия родителей на участие ребенка в исследовании.

Критерии невключения: возраст младше 12 мес. или старше 5 лет 11 мес. 29 дней; социальный статус – «домашний ребенок»; наличие любого инфекционно-воспалительного заболевания на момент забора биологического материала для детекции пневмококка или его ДНК; отсутствие добровольного информированного согласия родителей на участие ребенка в исследовании.

Пневмококк выявляли культуральным методом (первичный посев биологического материала проводили на чашку Петри с кровяным агаром с последующей оценкой культуральных и морфологических свойств, отрицательных результатов каталазного теста, чувствительности к оптохину), а ДНК *S. pneumoniae* – при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием набора AmpliSens® DNA-Sorb-B (InterLabService, Россия). Биологический материал для проведения бактериологического и ПЦР-исследования получали из назофарингеальных мазков, доставляемых в лабораторию с использованием транспортной системы eSwab (Cora, Италия). Следует отметить, что изоляты или ДНК пневмококка, которые не принадлежали к серотипам (1, 2, 3, 4, 5, 10A, 10B, 14, 16F, 19A, 19F, 21, 23A, 23F, 27, 31, 34, 35F, 36, 39, 41A, 41F, 43), а также не отвечали критериям серогрупп (6A/B/C/D, 7A/F, 9A/V, 11A/D, 15A/F, 18A/B/C/F, 22A/F, 25A/F, 47A/F) или более высокому уровню серогруппы (7B/C/40, 12A/F/44/46, 33A/F/37, 35A/C/42), были классифицированы как «нетипируемые». Локальный этический комитет БУ ХМАО – Югры «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска одобрил исследование (протокол №3 от 8 июня 2016 г.). В соответствии с дизайном исследования частоту носительства пневмококка и структуру его серотипового состава определяли в 2016–2018 гг. (в начале кампании массовой вакцинации против *S. pneumoniae* в г. Ханты-Мансийске) и в 2020–2022 гг. (через 2–4 года после начала иммунизации

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 25 апреля 2014 г., регистрационный № 32115). Режим доступа: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483>.

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Превенар13®. Государственный реестр лекарственных средств. М., 2025. Режим доступа: [https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-000798/InstrImg_2021_6_29_1470296/ЛП-000798\[2016\]_0.pdf](https://cdn.pharm-portal.ru/69jxs7cjr4n4gdc2acy5y4x8/instructions/ЛП-000798/InstrImg_2021_6_29_1470296/ЛП-000798[2016]_0.pdf).

в рамках национального календаря прививок) с последующей статистической обработкой данных (программа Statistica 10, онлайн-сервис VassarStats⁵) и анализом полученных результатов. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В 2016–2018 гг. уровень вакцинации против пневмококковой инфекции среди организованных детей дошкольников, включенных в исследование, не превышал 9% [14]. Учитывая это, результаты обследования в этот период были приняты за исходные («до вакцинации»), которые сравнивали с данными, полученными в 2020–2022 гг., когда охват прививками организованных детей дошкольного возраста составил более 87% («после вакцинации»).

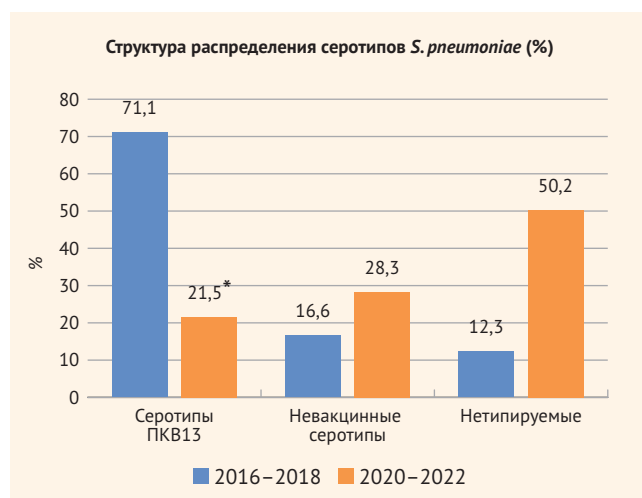
Опубликованные нами ранее результаты обследования организованных детей дошкольного возраста в г. Ханты-Мансийске в 2016–2018 гг. свидетельствовали о высоком исходном уровне *S. pneumoniae*, который составлял 56,9% [14]. Было установлено, что среди выделенных пневмококков 71,1% штаммов соответствовали серотиповому составу ПКВ13. При этом чаще всего обнаруживали серотипы 4 (27%), 19F (13,3%) и штаммы пневмококка, относящиеся к серогруппе 6A/B/C/D (11,6%). В то же время в 16,6% случаев носительство было обусловлено штаммами *S. pneumoniae*, не входящими в состав ПКВ13, а в 12,3% случаев – нетипируемыми пневмококками [14].

Анализ результатов обследования детей, проведенного в 2020–2022 гг., позволил установить, что на фоне прививок от пневмококковой инфекции частота носительства *S. pneumoniae* существенно снизилась (рис. 1).

⁵ VassarStats: Website for Statistical Computation. Available at: <http://vassarstats.net/>.

● **Рисунок 1.** Изменение серотиповой структуры *S. pneumoniae* у организованных детей ($n = 1350$, возраст 1–5 лет, г. Ханты-Мансийск) на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции, %

● **Figure 1.** Changes in *S. pneumoniae* serotype distribution in institutionalized children ($n = 1350$, age 1–5 years, Khanty-Mansiysk city) due to pneumococcal vaccination, %



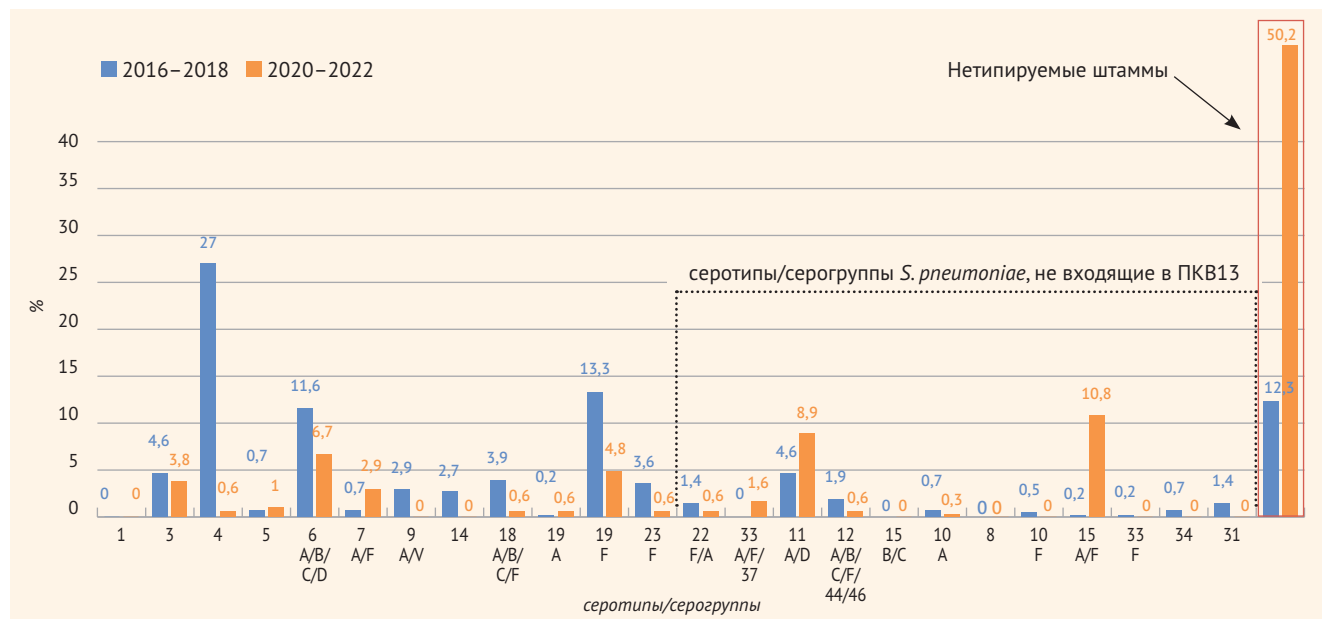
* – $p < 0,05$.

Так, если до вакцинации носительство *S. pneumoniae* было отмечено у 55,9% организованных детей дошкольного возраста, то через 2–4 года после начала кампании массовой вакцинации – у 34,2% обследованных ($p < 0,05$). При этом уменьшение носительства пневмококка имело место во всех возрастных группах: у детей в возрасте 1–2 лет – с 64,3% до 51,0%; у детей 3 лет – с 63,6% до 37,6%; у детей 4 лет – с 58,3% до 35,0%; у детей 5 лет – с 47,1% до 28,4% (до и после вакцинации соответственно). При этом особо было отмечено существенное позитивное влияние иммунизации на снижение частоты носительства штаммов *S. pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13. Так, если до вакцинации в серотиповой структуре пневмококков значительно преобладали серотипы пневмококка, соответствующие вакцинному составу (на их долю приходилось до 71,1%), то после вакцинации их представительство снизилось до 25,1% ($p < 0,05$). Максимальная редукция удельного веса в серотиповой структуре пневмококка при этом была достигнута по отношению к серотипам 4, 14 и 23F, а также к серогруппам 9A/V и 18A/B/C/F (рис. 2). В то же время была установлена тенденция к увеличению частоты носительства тех серотипов пневмококка, которые не входят в состав ПКВ13 (16,6% и 28,3% до и после вакцинации соответственно). Особо следует подчеркнуть при этом увеличение удельного веса таких серогрупп *S. pneumoniae*, как 11A/D и 15A/E, что согласуется с результатами аналогичных обследований организованных детей первых 5 лет жизни, проведенных в других регионах России в этот же период [12]. Следует также отметить, что анализ изменений в серотиповой структуре носительства *S. pneumoniae* у организованных детей-дошкольников г. Ханты-Мансийска на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции показал также возрастание доли нетипируемых пневмококков – с 12,3% в 2016–2018 гг. до 50,2% в 2020–2022 гг. (рис. 2).

При этом С.В. Сидоренко и соавт., суммируя результаты изучения динамики носительства пневмококков у детей, посещающих дошкольные образовательные учреждения в различных регионах Российской Федерации, обращают особое внимание на то, что если до 2015 г. в России (до включения пневмококковой вакцинации в национальный календарь прививок) ПКВ13 охватывала от 66,2% до 92% пневмококков, то после начала массовой вакцинации против пневмококковой инфекции (в 2016–2018 гг.) охват снизился до 57,3%, а в 2020–2022 г. составил менее 40% [12]. Авторы подчеркивают, что в настоящее время на территории Российской Федерации отмечается вытеснение из циркуляции тех серотипов *S. pneumoniae*, которые входят в состав ПКВ13, за счет их замещения невакцинными серотипами [12].

Феномен изменения серотиповой структуры носительства *S. pneumoniae* на фоне массовой вакцинации против пневмококковой инфекции активно обсуждается в литературе [12, 13, 15–23]. При этом установлено, что применение ПКВ13 в рамках программ плановой иммунизации действительно сопровождается изменением серотипового пейзажа циркулирующих пневмококков. В то же время ряд авторов указывает на то, что увеличение частоты

● **Рисунок 2.** Пейзаж процентного распределения серотипов *S. pneumoniae* в структуре пневмококкового носительства до и после вакцинации (%) у организованных детей (n = 1 350, возраст 1–5 лет, г. Ханты-Мансийск)
 ● **Figure 2.** Landscape of the percentage distribution of *S. pneumoniae* serotypes in the pneumococcal carriage pattern before and after vaccination (%) in institutionalized children (n = 1350), age 1–5 years, Khanty-Mansiysk)



носительства тех серотипов *S. pneumoniae*, которые не входят в состав пневмококковых конъюгированных вакцин, может быть обусловлено не только массово проводимой вакцинацией, но и естественным эволюционным процессом [15–18]. Тем не менее современная позиция заключается в том, что изменение серотиповой структуры циркулирующих пневмококков, независимо от причин, определяет необходимость обсуждения возможной замены используемой ПКВ на новую вакцину, которая должна содержать те серотипы пневмококка, которые наиболее широко представлены и являются потенциальной этиологической угрозой развития пневмококковых инфекций, особенно инвазивных форм [12].

В связи с этим представляет интерес 20-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, которая может быть рассмотрена в качестве кандидата на замену ПКВ13. В состав 20-валентной пневмококковой конъюгированной полисахаридной вакцины (ПКВ20) включены капсулярные полисахариды тех серотипов пневмококка, которые имеются в составе ПКВ13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F), а также дополнительно капсулярные полисахариды 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F серотипов *S. pneumoniae*. При этом все капсулярные полисахариды пневмококка, представленные в ПКВ20, индивидуально конъюгированы с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированы на алюминия фосфате⁶. Включение серотипов пневмококка 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F в состав ПКВ20 обусловлено их значимостью в заболеваемости, смертности и проявлениях антибактериальной резистентности [21–23].

Изучение безопасности, переносимости и эффективности ПКВ20, проведенное в серии рандомизированных

клинических исследований у детей и взрослых, подтвердило высокий профиль безопасности и иммунологическую эффективность вакцины [24–30]. При этом особое внимание было уделено безопасности и иммуногенности ПКВ20 при использовании у детей первого года жизни. Так, S. Senders et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование, включившее 1 991 младенца, вакцинированного против пневмококковой инфекции: 1 001 ребенок прививался ПКВ20 и 990 – ПКВ13 [28]. Анализ полученных результатов показал, что применение ПКВ20 по схеме 3 + 1 у младенцев характеризовалось хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности, которые были сопоставимы с ПКВ13. Оценка иммунологической эффективности ПКВ20 при этом проводилась на основании определения уровней специфических IgG к антигенам капсулярных полисахаридов каждого серотипа *S. pneumoniae*, представленного в вакцине, до прививки и через 1 мес. после 3-й и 4-й доз. Полученные результаты сравнивали с аналогичными показателями младенцев, иммунизированных ПКВ13. Следует отметить, что результаты проведенного исследования подтвердили высокую иммуногенность ПКВ20. В целом на основании полученных данных авторы делают вывод о том, что ПКВ20 хорошо переносится младенцами, имеет высокий профиль безопасности и вызывает устойчивый серотип-специфический иммунный ответ, который, как ожидается, поможет защитить детей раннего возраста от пневмококковой инфекции, вызванной 20 серотипами, включенными в состав ПКВ20 [28].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, которое было проведено P. Korbal et al., оценивали безопасность и иммуногенность ПКВ20 по сравнению с ПКВ13 у здоровых доношенных младенцев [29]. Дети, включенные в исследование, получали 2 дозы ПКВ20 или ПКВ13 на первом году жизни (интервал между 1 и 2 дозой – 8 нед.)

⁶ Инструкция по медицинскому применению препарата Превенар 20®. ЛС ГЭОТАР. М.; 2025. Режим доступа: <https://www.lsgeotar.ru/drugs/prevenar-20-BAp3>.

и 1 дозу соответствующей вакцины в возрасте 12 мес. В исследование были включены 1 204 ребенка, которые были рандомизированы на 2 группы: в одной вакцинация проводилась ПКВ20 ($n = 601$), в другой – ПКВ13 ($n = 603$). Анализ результатов проведенного исследования показал, что иммунизация младенцев ПКВ20 является безопасной и вызывает выраженный иммунный ответ. Основываясь на этих результатах и опыте применения ПКВ13, авторы делают вывод, что серия вакцинации ПКВ20 из 3 доз обеспечит защиту от всех 20 серотипов *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины [29].

Особо следует отметить работу F. Martínón-Torres et al., которые в рандомизированном двойном слепом исследовании изучали безопасность, переносимость и иммуногенность ПКВ20 у здоровых детей в возрасте от 12 до 24 мес. (второй год жизни), ранее привитых 2 дозами ПКВ13 [30]. Дети, включенные в исследование, были рандомизированы на 2 группы. В одной из них иммунизация проводилась 1 дозой ПКВ20, в другой – 2 дозами ПКВ20 (вторая доза вводилась через 56–70 дней после первой) или 1 дозой ПКВ13. Первичной конечной точкой иммуногенности пневмококковой инфекции был процент участников с заданной серотип-специфической концентрацией IgG $\geq 0,35$ мкг/мл к 7 дополнительным серотипам через месяц после последней вакцинации. Процент участников с predetermined концентрациями специфических IgG для 13 соответствующих серотипов, средние геометрические концентрации IgG и средние геометрические титры опсонофагocитарной активности (ОФА) также оценивались для всех 20 серотипов вакцины. Всего в исследование было включено 356 детей, из них 121 ребенок получил 2 дозы ПКВ20, 118 детей – 1 дозу ПКВ20 и 117 детей – 1 дозу ПКВ13. Через месяц после введения 1 дозы ПКВ20 у 75,9% детей концентрация IgG составляла $\geq 0,35$ мкг/мл для всех 7 дополнительных серотипов, за исключением серотипа 12F, к которому указанный уровень специфических IgG отмечался у 54,6% привитых. После 2 доз ПКВ20 концентрация IgG $\geq 0,35$ мкг/мл для 7 дополнительных серотипов была отмечена у 91,2% детей. Применение ПКВ20 характеризовалось выработкой специфических IgG и ОФА выше установленных пределов для всех 20 серотипов, включая серотип 12F. Распределение IgG было хорошо дифференцировано: значительно выше в группах ПКВ20, чем в группе ПКВ13, для 7 дополнительных серотипов и в целом схоже между всеми группами для 13 соответствующих серотипов. Авторы

установили, что однократная доза ПКВ20 на втором году жизни после 2 доз ПКВ13, полученных в период младенчества, вызывает адекватный иммунный ответ, который, как предполагают авторы, поможет не только защитить от 7 дополнительных серотипов, но и обеспечит такую же эффективную протекцию от 13 соответствующих серотипов, как и при вакцинации ПКВ13. В заключение F. Martínón-Torres et al. делают вывод о целесообразности перехода с ПКВ13 на ПКВ20 при ревакцинации, если первичная иммунизация ребенка в первый год жизни проводилась ПКВ13. Особо при этом отмечено, что профиль безопасности и переносимости вакцины ПКВ20 был аналогичен профилю ПКВ13 [30].

Таким образом, результаты представленных исследований свидетельствуют о высоком профиле безопасности и иммуногенности ПКВ20 при ее использовании у детей, что позволяет рассматривать ее в качестве возможного кандидата на замену используемой в настоящее время ПКВ13 при наличии клинико-эпидемиологической необходимости.

ВЫВОДЫ

Вакцинация против пневмококковой инфекции, проводимая в рамках национального календаря прививок, позволила существенно – в 1,6 раза ($p < 0,05$) – снизить уровень носительства *S. pneumoniae* у организованных детей дошкольного возраста, проживающих в г. Ханты-Мансийске.

Установлено, что у организованных детей, привитых от пневмококковой инфекции, существенно снизилась частота носительства штаммов *S. pneumoniae*, входящих в состав ПКВ13. Так, если до вакцинации в серотиповой структуре пневмококков значительно преобладали серотипы пневмококка, соответствующие ПКВ13 (на их долю приходилось до 71,1%), то после вакцинации их представительство снизилось до 25,1% ($p < 0,05$).

Увеличение доли серотипов *S. pneumoniae*, не входящих в состав ПКВ13, на фоне массовой вакцинации подчеркивает важность мониторингирования серотипового пейзажа циркулирующих пневмококков в различных регионах Российской Федерации для раннего выявления существенных изменений и, в случае необходимости, своевременного принятия решения о замене вакцины.



Поступила / Received 22.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 05.11.2025

Принята в печать / Accepted 10.11.2025

Список литературы / References

- Брико НИ, Коршунов ВА, Ломоносов КС. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28–42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>.
Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal Infection in Russia: State of the Issue. *Annals of Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(1):28–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vramn1404>.
- Streptococcus pneumoniae* (Pneumococcal) infections. In: Kimberlin DW, Barnett E, Lynfield R, Sawyer MH. (eds.). *Red Book: 2021–2024. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 32nd ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021, pp. 717–727. Available at: <https://zlib.pub/book/red-book-2021-2024-report-of-the-committee-on-infectious-diseases-17jjdrjhj08>.
- Брико НИ (ред.). *Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции*. Нижний Новгород: Ремедиум Приволжье; 2017. 111 с.
- Таточенко ВК, Озерецковский НА. *Иммунопрофилактика-2020*. 14-е изд. М.: ПедиатрЪ; 2020. 384 с.
- Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N et al. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(3):1–39. <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr7203a1>.
- Selman S, Hayes D, Perin LA, Hayes WS. Pneumococcal conjugate vaccine for young children. *Manag Care*. 2000;9(9):49–52. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11116663/>.
- Avci F, Li X, Tsuji M, Kasper D. A mechanism for glycoconjugate vaccine activation of the adaptive immune system and its implications for vaccine design. *Nat Med*. 2011;17(12):1602–1609. <https://doi.org/10.1038/nm.2535>.
- Westerink MA, Schroeder HW Jr, Moon HN. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging Dis*. 2012;3(1):51–67. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3320805/>.

9. Avci F, Li X, Tsuji M, Kasper D. Isolation of carbohydrate-specific CD4(+) T cell clones from mice after stimulation by two model glycoconjugate vaccines. *Nat Protoc.* 2012;7(12):2180–2192. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.138>.
10. Вакцинация против пневмококковой инфекции детей и взрослых: успехи и достижения. *Педиатрическая фармакология.* 2022;2(19):205–209. <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2423>. Pneumococcal vaccination for children and adults: advances and achievements. *Pediatric Pharmacology.* 2022;2(19):205–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v19i2.2423>.
11. Брико НИ, Коршунов ВА, Лобзин ЮВ, Намазова-Баранова ЛС, Рудакова А, Симонова ЕГ. Десятилетний опыт применения 13-валентной конъюгированной полисахаридной пневмококковой вакцины в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023;22(4):106–139. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>. Briko NI, Korshunov VA, Lobzin JV, Namazova-Baranova LS, Rudakova LV, Simonova EG. A Decade of Experience in the use of 13-Valent Conjugated Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Russian Federation. *Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika.* 2023;22(4):106–139. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-106-139>.
12. Сидоренко СВ, Лобзин ЮВ, Реннерт В, Никитина ЕВ, Цветкова ИА, Агеевец ВА и др. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей Российской Федерации после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Журнал инфектологии.* 2023;15(2):6–13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>. Sidorenko SV, Lobzin YuV, Rennert W, Nikitina EV, Tsvetkova IA, Ageevets VA et al. Changes in serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* circulating among children in the Russian Federation after 13-valent pneumococcal conjugate vaccine introduction. *Jurnal Infektologii.* 2023;15(2):6–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>.
13. Алябьева НМ, Бржозовская ЕА, Пономаренко ОА, Лазарева АВ. Серотиповой состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных от детей в Москве до и после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины. *Российский педиатрический журнал.* 2020;23(3):160–164. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yijwgi>. Alyabyeva NM, Brzhozovskaya EA, Ponomarenko OA, Lazareva AV. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in moscow before and after introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination. *Russian Pediatric Journal.* 2020;23(3):160–164. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yijwgi>.
14. Гирина АА, Петровский ФИ, Петровская ЮА, Заплатников АЛ. Частота носительства *S. pneumoniae* у организованных детей г. Ханты-Мансийска. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):164–168. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168>. Girina AA, Petrovsky FI, Petrovskaya YuA, Zaplatnikov AL. Prevalence of *S. pneumoniae* carriage among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):164–168. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168>.
15. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal. *Lancet.* 2011;378(9807):1962–1973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62225-8).
16. Wyres KL, Lambertsen LM, Croucher NJ, McGee L, von Gottberg A, Liñares J et al. Pneumococcal capsular switching: a historical perspective. *J Infect Dis.* 2013;207(3):439–449. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis703>.
17. Croucher NJ, Finkelstein JA, Pelton SI, Mitchell PK, Lee GM, Parkhill J et al. Population genomics of post-vaccine changes in pneumococcal epidemiology. *Nature Genet.* 2013;45(6):656–663. <https://doi.org/10.1038/ng.2625>.
18. Wantuch PL, Avci FY. Current status and future directions of invasive pneumococcal diseases and prophylactic approaches to control them. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(9):2303–2309. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1470726>.
19. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine.* 2018;9(36):7744–7752. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.026>.
20. de Miguel S, Domenech M, Gonzalez-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC et al. Nationwide trends of invasive pneumococcal disease in Spain from 2009 Through 2019 in children and adults during the pneumococcal conjugate vaccine era. *Clin Infect Dis.* 2021;73(11):e3778–e3787. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>.
21. Cohen R, Levy C, Ouldali N, Goldrey M, Béchet S, Bonacorsi S, Varon E. Invasive Disease Potential of Pneumococcal Serotypes in Children After PCV13 Implementation. *Clin Infect Dis.* 2021;72(8):1453–1456. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa917>.
22. Tomczyk S, Lynfield R, Schaffner W, Reingold A, Miller L, Petit S et al. Prevention of Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease With the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Clin Infect Dis.* 2016;62(9):1119–1125. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw067>.
23. Metcalf BJ, Gertz RE Jr, Gladstone RA, Walker H, Sherwood LK, Jackson D et al. Strain features and distributions in pneumococci from children with invasive disease before and after 13-valent conjugate vaccine implementation in the USA. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(1):e0.e9–e0.e29. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.08.027>.
24. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G et al. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine.* 2021;39(51):7494–7502. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.032>.
25. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X et al. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. *Clin Infect Dis.* 2022;75(3):390–398. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab990>.
26. Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A Review of Its Use in Adults. *Drugs.* 2022;82(9):989–999. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01733-z>.
27. Haranaka M, Young Song J, Huang KC, de Solom R, Yamaji M, McElwee K et al. A phase 3 randomized trial of the safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults ≥ 60 years of age in Japan, South Korea, and Taiwan. *Vaccine.* 2024;42(5):1071–1077. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.004>.
28. Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J et al. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(6):596–603. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004334>.
29. Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J et al. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43(6):587–595. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004300>.
30. Martínón-Torres F, Martínez SN, Kline MJ, Drozd J, Trammel J, Peng Y et al. A phase 3 study of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers previously vaccinated in infancy with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2025;53:126931. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.126931>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Гирина, А.Л. Заплатников
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Гирина, А.Л. Заплатников
 Написание текста – А.А. Гирина, А.Л. Заплатников
 Сбор и обработка материала – А.А. Гирина, Л.В. Томрачева, М.В. Малхасьян, Е.В. Лалетина
 Обзор литературы – А.А. Гирина, А.Л. Заплатников
 Анализ материала – А.А. Гирина, Л.В. Томрачева, А.Л. Заплатников, М.В. Малхасьян, Е.В. Лалетина
 Статистическая обработка – А.А. Гирина, М.В. Малхасьян
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Гирина, А.Л. Заплатников

Contribution of authors:

Concept of the article – Asiya A. Girina, Andrey L. Zaplatnikov
 Study concept and design – Asiya A. Girina, Andrey L. Zaplatnikov
 Text development – Asiya A. Girina, Andrey L. Zaplatnikov
 Collection and processing of material – Asiya A. Girina, Lyudmila V. Tomracheva, Maksim V. Malkhasyan, Ekaterina V. Laletina
 Literature review – Asiya A. Girina, Andrey L. Zaplatnikov

Material analysis – **Asiya A. Girina, Lyudmila V. Tomracheva, Andrey L. Zaplatnikov, Maksim V. Malkhasyan, Ekaterina V. Laletina**

Statistical processing – **Asiya A. Girina, Maksim V. Malkhasyan**

Approval of the final version of the article – **Asiya A. Girina, Andrey L. Zaplatnikov**

Информация об авторах:

Гирина Асия Ахмедовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; doctor_okb@mail.ru

Томрачева Людмила Витальевна, старший преподаватель кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней, Ханты-Мансийская государственная медицинская академия; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; Ltomracheva@bk.ru

Заплатников Андрей Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zaplatnikov@mail.ru

Малхасьян Максим Викторович, врач-хирург, Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; mmv086@yandex.ru

Лалетина Екатерина Вячеславовна, врач-терапевт, Окружная клиническая больница; 628011, Россия, Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; cat.shilova@yandex.ru

Information about authors:

Asiya A. Girina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; doctor_okb@mail.ru

Lyudmila V. Tomracheva, Senior Lecturer of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; Ltomracheva@bk.ru

Andrey L. Zaplatnikov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Neonatology named after Professor V.V. Gavryushov, Professor of Department of Paediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; zaplatnikov@mail.ru

Maksim V. Malkhasyan, Surgeon, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; mmv086@yandex.ru

Ekaterina V. Laletina, Physician, District Clinical Hospital; 40, Kalinin St., Khanty-Mansiysk, 628011, Russia; cat.shilova@yandex.ru

Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностике туберкулеза у дошкольников и младших школьников

А.В. Мордык^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, phtysiatra-omsk@mail.ru

А.Р. Ароян^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3719-2240>, anna.aroyan@yandex.ru

А.В. Милецкий², <https://orcid.org/0000-0002-8229-7746>, sashamilec@mail.ru

М.П. Татаринцева², <https://orcid.org/0000-0001-7934-927X>, kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

¹ Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

² Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2

Резюме

Введение. В настоящее время проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является одной из ведущих в диагностике туберкулеза у детей, поэтому оценка ее эффективности представляет собой особый интерес до разработки абсолютно новых диагностических подходов.

Цель. Оценить диагностические и клинические особенности туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста в Омской области во временном периоде и диагностическую эффективность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Провести сравнительный анализ в возрастном аспекте за 20-летний период.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование среди 733 детей Омской области в возрасте от 4 до 11 лет, перенесших туберкулез и проходивших стационарный курс лечения в период с 2001 по 2020 г. Исследование состояло из 2 этапов. На 1-м этапе проведен обзор особенностей туберкулеза и его клинических форм и диагностики туберкулеза у детей в возрасте 4–11 лет во временных периодах. На 2-м этапе исследования когорты детей была разделена согласно возрасту. Проведено сравнение диагностики по возрастным группам.

Результаты. Наибольшим выявлено количество детей, заболевших туберкулезом в период с 2001 по 2005 г. Более половины заболевших туберкулезом детей в возрасте 4–11 лет выявлены при скрининговом обследовании – ежегодной туберкулинодиагностике, а затем – при иммунодиагностике с применением пробы с АТР. При этом доля детей, выявленная при прохождении ежегодного скринингового обследования, снизилась незначительно к периоду 2016–2020 гг. При оценке результатов на момент выписки из стационара установлено, что снизилось число гиперергических реакций. Таким образом, кожные иммунологические тесты позволяют надежно выявлять туберкулез у детей, в большинстве всех случаев туберкулеза они оказываются положительными.

Выводы. В исследовании продемонстрирована диагностическая значимость пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и проведен сравнительный анализ в возрастном аспекте за 20-летний период.

Ключевые слова: туберкулинодиагностика, скрининг, аллерген туберкулезный рекомбинантный, диагностика туберкулеза, детский туберкулез

Для цитирования: Мордык АВ, Ароян АР, Милецкий АВ, Татаринцева МП. Проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в диагностике туберкулеза у дошкольников и младших школьников. *Медицинский совет.* 2025;19(19):228–235. <https://doi.org/10.21518/ms2025-486>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recombinant tuberculosis allergen test in the diagnosis of tuberculosis in preschoolers and primary school children

Anna V. Mordyk^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-6196-7256>, phtysiatra-omsk@mail.ru

Anna R. Aroyan^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3719-2240>, anna.aroyan@yandex.ru

Aleksandr V. Miletskiy², <https://orcid.org/0000-0002-8229-7746>, sashamilec@mail.ru

Marina P. Tatarintseva², <https://orcid.org/0000-0001-7934-927X>, kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

¹ Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia

² Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia

Abstract

Introduction. Since the recombinant tuberculosis allergen test is currently one of the leading methods for diagnosing tuberculosis in children, evaluating its effectiveness is of particular interest until completely new diagnostic approaches are developed.

Aim. To evaluate the diagnostic and clinical characteristics of tuberculosis in preschool- and primary school-aged children

in the Omsk Region over time and the diagnostic efficacy of a recombinant tuberculosis allergen test. To conduct a comparative analysis by age over a 20-year period.

Materials and methods. A retrospective study was conducted among 733 children aged 4 to 11 years in the Omsk Region who had tuberculosis and received inpatient treatment between 2001 and 2020. The study consisted of two stages. The first stage reviewed the characteristics of tuberculosis and its clinical forms, as well as the diagnosis of tuberculosis in children aged 4 to 11 years over time. In the second stage, the cohort of children was divided by age. Diagnostics were compared across age groups.

Results. It turned out that the number of children diagnosed with tuberculosis peaked between 2001 and 2005. Slightly more than half of children aged 4–11 years with tuberculosis were identified through screening—annual tuberculin testing, followed by immunodiagnosis using the ATP skin test. However, the proportion of children identified through annual screening decreased slightly between 2016 and 2020. When evaluating the results at hospital discharge, a decrease in the number of hyperergic reactions was found. Thus, skin immunoassays can reliably detect tuberculosis in children; they are positive in the majority of all tuberculosis cases.

Conclusions. The study demonstrated the diagnostic significance of a test with a recombinant tuberculosis allergen and conducted a comparative analysis in the age aspect over a 20-year period.

Keywords: tuberculin diagnostics, screening, recombinant tuberculosis allergen, tuberculosis diagnostics, childhood tuberculosis

For citation: Mordyk AV, Aroyan AR, Miletskiy AV, Tatarintseva MP. Recombinant tuberculosis allergen test in the diagnosis of tuberculosis in preschoolers and primary school children. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):228–235. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-486>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез – заболевание с хроническим течением, вызываемое *Mycobacterium tuberculosis*. Борьба с ним и контроль за его распространением остаются одной из важнейших задач мирового сообщества в целом, что оказывает влияние на основные направления развития глобального общественного здравоохранения [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2023 г. число больных выросло с 10,7 млн (2022 г.) до 10,8 млн (2023 г.)¹. Количество выявленных случаев туберкулеза в мире выросло с 7,5 млн (2022 г.) до 8,2 млн (2023 г.)². Туберкулез также продолжает оставаться одной из основных причин заболеваемости и смертности у детей по всему миру. ВОЗ декларирует, что около 12% случаев туберкулеза – это дети 0–14 лет (47% из них – в возрасте до 5 лет), а из общего расчетного числа умерших от туберкулеза дети составляют 15% [3, 4].

Во всем мире туберкулез у детей имеет ограниченный интерес в государственных программах борьбы из-за небольшого количества установленных диагнозов и отсутствия бактериовыделения, из-за которого считается, что дети менее заразны. Число детей с туберкулезом зачастую является неточным из-за трудностей с диагностикой как легочных, так и внелегочных форм. Приблизительно 50% случаев детского туберкулеза приходится на долю детей младше 5 лет. Дети от 5 до 14 лет имеют самые низкие показатели заболеваемости туберкулезом [5–7].

Почти все случаи туберкулеза у детей возникают в результате реализации воздушно-капельного пути заражения и непосредственно связаны с интенсивностью и длительностью воздействия, вирулентностью штамма микобактерий, ВИЧ-инфекцией, клинической картиной

и степенью бактериовыделения, длительностью кашля у источника, влиянием табачного дыма [8, 9]. Со стороны ребенка немаловажную роль играет количество человек в семье, состояние питания, вакцинация, а также величина ответа на туберкулин-специфический тест (реакция на пробу Манту) [10–13].

Поскольку во многих случаях детского туберкулеза невозможно добиться бактериологического подтверждения, диагноз чаще предполагается, чем верифицируется [13, 14]. Именно использование разработанного диагностического алгоритма может привести к клиническому диагнозу, а исключение других заболеваний из дифференциального ряда и наблюдение положительного терапевтического ответа увеличивают вероятность наличия туберкулеза. Применяемый диагностический подход состоит из:

- 1) выявления результатов, предполагающих заболевание;
- 2) поиска результатов, подтверждающих этиологию заболевания;
- 3) скрининга факторов риска развития болезни;
- 4) последующей оценки для верификации или исключения туберкулеза.

Медицинская общественность всего мира находится в поисках новых подходов к диагностике педиатрического туберкулеза, с этой целью ведутся исследования с использованием неспецифических образцов, таких как анализы на основе крови с выделением маркеров активации Т-клеток, отвечающих за иммунный ответ хозяина, и исследования на основе транскрипции, которые обещают внедрять в качестве диагностических и прогностических маркеров. Другие биомаркеры, показавшие себя перспективными в обследовании взрослых, такие как антитела к лимфоцитам, презентующим антиген, и анализ мочи липоарабиноманнан или IP-10, не показали достоверных результатов в популяции детей [15; 16; 17, с. 957–988].

¹ <https://www.who.int/ru/news/item/29-10-2024-tuberculosis-resurges-as-top-infectious-disease-killer>.

² Ibid.

В имеющемся литературном арсенале достаточно работ, посвященных возрастной структуре детского туберкулеза, но практически отсутствуют работы по оценке временных и возрастных особенностей туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Так как в настоящее время проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным является одной из ведущих в диагностике туберкулеза у детей, то оценка ее эффективности представляет особый интерес до разработки абсолютно новых диагностических подходов.

Цель – оценить диагностические и клинические особенности туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста в Омской области во временном периоде и диагностическую эффективность пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. Провести сравнительный анализ в возрастном аспекте за 20-летний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование среди 733 детей Омской области в возрасте от 4 до 11 лет ($6,7 \pm 3,9$ года), перенесших туберкулез и проходивших стационарный курс лечения в период с 2001 по 2020 г.

Критерии включения: подтвержденный диагноз активного туберкулеза, возраст от 4 до 11 лет, лечение в условиях круглосуточного стационара.

Критерии не включения: возраст испытуемых младше 4 лет и старше 11 лет, лечение туберкулеза органов дыхания в амбулаторных условиях (в т. ч. в условиях дневного стационара и стационара на дому).

Критерии исключения: выявление критериев не включения на любом из этапов исследования.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России).

У 678 детей (92,5%) установлен туберкулез органов дыхания (ТОД), у 26 (3,5%) диагностирована внелегочная локализация специфического процесса, у 29 (4,0%) – генерализованная форма туберкулеза.

Исследование состояло из 2 этапов. На 1-м этапе проведен обзор особенностей туберкулеза и его клинических форм и диагностики туберкулеза у детей в возрасте 4–11 лет во временных периодах. Структура туберкулеза представлена в *табл. 1*.

На 2-м этапе исследования когорты детей была разделена согласно возрасту: дети 4–6 лет (357 случаев заболевания) и дети 7–11 лет (376 случаев заболевания). Проведено сравнение диагностики по возрастным группам.

Статистическая обработка материала выполнена в сертифицированных программных пакетах Microsoft Excel 2013, Stat Soft Statistica version 10 for Windows. Определяли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней (m). Статистическую значимость различий (p) определяли с помощью t -критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и χ^2 Пирсона, точного теста Фишера при непараметрических данных. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При оценке социальной характеристики заболевших детей оказалось, что наибольшим было количество детей от 4 до 11 лет, заболевших туберкулезом в период с 2001 по 2005 г., – 212 человек, в последующие два периода количество детей составило 198 и 199, затем в период с 2016 до 2020 г. уменьшилось до 124 человек (*табл. 2*). В период с 2001 по 2005 г. среди заболевших туберкулезом преобладали младшие школьники (от 7 до 11 лет), в последующем стала увеличиваться доля дошкольников.

Немногом более половины заболевших туберкулезом детей в возрасте 4–11 лет выявлены при проведении скринингового обследования – ежегодной туберкулинодиагностике, а затем при иммунодиагностике с применением пробы с АТР (*табл. 3*). При этом доля детей, выявленных при прохождении ежегодного скринингового обследования, снизилась незначительно к периоду 2016–2020 г. с 57,5 до 51,6%. Доля детей от 4 до 11 лет, у которых туберкулез выявлен при обращении в общую лечебную сеть с жалобами, была небольшой, и с течением времени вначале снижалась к периоду 2011–2015 г. с 9 до 3% ($p < 0,05$), затем за период с 2016 по 2020 г. увеличилась до 6,4%. В I временном периоде 4,7% детей были выявлены при обследовании в группах риска, в период с 2011 по 2015 г. – 1% детей, а затем в период с 2016 по 2020 г. только 1 ребенок (0,81%), это были дети с туберкулезом почек ($p < 0,05$). Неблагоприятной тенденцией следует считать увеличение доли детей 4–11 лет, выявленной при обследовании по контакту. Так, в период с 2001 по 2005 г. был выявлен туберкулез у 28,8% детей 4–11 лет, а в последующие периоды, с 2006 по 2020 г., выявлен туберкулез у 40,4, 38,2 и 37,9% детей ($p < 0,05$).

При этом большая часть выявленных по контакту детей были взяты на учет по IV группе ДУ, и их количество в динамике увеличивалось. При этом количество детей с отметкой в амбулаторной карте о проведении превентивного лечения составляло от 61,2% до 42,6% от числа наблюдавшихся по контакту. Это свидетельствует о несовершенстве наблюдения детей по IV группе учета у фтизиатра и требует выяснения дополнительных факторов, способствующих развитию заболевания у взятых под наблюдение по контакту детей, к которым может относиться в т. ч. неразобшение контакта за счет отказа от госпитализации источника инфекции, отсутствие контроля над проведением превентивной химиотерапии.

В *табл. 4* представлены сведения о методах выявления туберкулеза в группах сравнения. Больше половины детей с туберкулезом, независимо от возраста, были выявлены при проведении массовой иммунодиагностики – 56,3% и 54,8%. Достоверно не отличались в сравниваемых возрастных группах доли детей, выявленные по контакту с больным туберкулезом, они были довольно высокими – 40,0% и 35,4%; дошкольники несколько чаще выявлялись по контакту с больным туберкулезом. Младшие школьники чаще выявлялись при обращении за медицинской помощью с жалобами – 2,3% и 6,9% ($p < 0,05$). Внелегочный туберкулез, в частности туберкулез почек, выявлялся

● **Таблица 1.** Клинические формы туберкулеза у больных туберкулезом детей 4–11 лет во временном аспекте за периоды с 2001 по 2020 г.

● **Table 1.** TB clinical forms in children with TB aged 4–11 years in terms of the time for the periods from 2001 to 2020

Период Форма туберкулеза	I период, 2001–2005, n = 212 (100%)	II период, 2006–2010, n = 198 (100%)	III период, 2011–2015, n = 199 (100%)	IV период, 2016–2020, n = 124 (100%)	χ^2	p
ТОД, из них:	193 (91)	183 (92,4)	186 (93,5)	116 (93,6)	1,119	1,000
МБТ (+)	9 (4,7)	8 (4,4)	11 (5,9)	5 (4,3)	0,632	1,000
ТВЛУ	165 (85,5)	145 (79,2)	143 (76,9)	53 (45,6)	65,890	0,000
ПТК	28 (14,3)	34 (18,6)	40 (21,5)	58 (50,0)	68,401	0,000
ИТЛ	-	1 (0,5)	1 (0,5)	-	1,680	0,878
ОТЛ	-	-	-	2 (1,7)	8,977	0,038
Туберкулема	-	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,7)	3,394	0,453
Плеврит	-	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,85)	1,394	0,967
Осложнения ТОД	10 (5,2)	11 (5,9)	15 (8,1)	11 (9,4)	2,697	0,600
Фаза обсеменения	3 (30,0)	5 (45,4)	8 (53,3)	6 (54,5)	1,664	0,883
Фаза распада	3 (30,0)	6 (54,5)	6 (40,0)	3 (27,3)	2,104	0,753
Ателектаз	4 (60,0)	-	1 (6,7)	2 (18,2)	7,793	0,066
Внелегочный туберкулез, из них:	14 (6,6)	1 (0,5)	6 (3,0)	5 (4,0)	11,395	0,012
МБТ (+)	3 (21,4)	-	4 (66,7)	3 (60,0)	5,338	0,197
Мочевой системы	6 (42,9)	1 (100)	6 (100)	3 (60,0)	6,444	0,121
Периферических лимфоузлов	2 (14,3)	-	-	-	1,857	0,825
Костей и суставов	4 (28,6)	-	-	-	4,052	0,334
Абдоминальный	2 (14,3)	-	-	-	1,857	0,825
Кожи и подкожной клетчатки	-	-	-	2 (40,0)	9,100	0,036
Генерализованный туберкулез, из них:	5 (2,4)	14 (7)	7 (3,5)	3 (2,4)	7,350	0,080
МБТ (+)	4 (80)	11 (78,6)	5 (71,4)	3 (100)	5,366	0,195
Менингоэнцефалит	-	-	-	1 (33,3)	8,976	0,038
Диссеминированный ТЛ	-	1 (7,1)	1 (14,3)	-	1,189	1,000
Сочетание ТОД и внелегочных локализаций, из них	5 (100)	13 (92,9)	6 (85,7)	2 (66,7)	2,558	0,633
ТВЛУ + мочевой системы	4 (80)	11 (84,6)	4 (66,6)	2 (100)	1,370	0,975
ТВЛУ + периферических лимфоузлов	1 (20)	-	-	-	4,368	0,300
ТВЛУ + абдоминальный	-	-	1 (16,7)	-	3,467	0,439
ПТК + мочевой системы	-	2 (15,4)	1 (16,7)	-	1,256	1,000

ТОД – туберкулез органов дыхания, ТВЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, ПТК – первичный туберкулезный комплекс, ИТЛ – инфильтративный туберкулез легких, ОТЛ – очаговый туберкулез легких, МБТ – микобактерии туберкулеза, или палочка Коха

при обследовании групп риска. Выявленных таким образом детей было больше среди младших школьников – 0,7% и 3,3%.

Наблюдение по IV группе диспансерного учета у фтизиатра и назначение превентивного лечения не

предотвращало развитие заболевания у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Большим был процент детей, у которых в медицинской документации имелись сведения о получении превентивного лечения в связи с контактом, – 40,2% и 55,0% ($p < 0,05$).

- **Таблица 2.** Возрастно-половой состав больных туберкулезом детей от 4 до 11 лет в разные временные периоды
 ● **Table 2.** Age-sex profile of children with TB aged 4–11 years in different time periods

Период Показатель	I период, 2001–2005, n = 212 (100%)	II период, 2006–2010, n = 198 (100%)	III период, 2011–2015, n = 199 (100%)	IV период, 2016–2020, n = 124 (100%)	χ^2	p
Город	78 (36,8)	69 (34,8)	81 (40,7)	64 (51,6)	10,113	0,023
Село	134 (63,2)	129 (65,2)	118 (59,3)	60 (48,4)		
Девочки	109 (51,4)	100 (50,5)	102 (51,3)	65 (52,4)	0,114	1,000
Мальчики	103 (48,6)	98 (49,5)	97 (48,7)	59 (47,6)		
От 4–6 лет	94 (44,3)	108 (54,5)	101 (50,8)	54 (43,5)	5,975	0,149
От 7–11 лет	118 (55,7)	90 (45,5)	98 (49,2)	70 (56,5)		

- **Таблица 3.** Методы выявления туберкулеза у детей в возрасте от 4 до 11 лет в разные временные периоды
 ● **Table 3.** TB detection methods in children aged 4–11 years in different time periods

Период Признак	I период, 2001–2005, n = 212 (100%)	II период, 2006–2010, n = 198 (100%)	III период, 2011–2015, n = 199 (100%)	IV период, 2016–2020, n = 124 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска	10 (4,7)	-	2 (1,0)	1 (0,81)	15,459	0,002
Обращение за медицинской помощью	19 (9,0)	3 (1,5)	6 (3,0)	8 (6,4)	14,502	0,003
Массовая иммунодиагностика	122 (57,5)	111 (56,0)	110 (55,3)	64 (51,6)	1,148	1,000
Обследование по контакту, из них	61 (28,8)	84 (42,4)	81 (40,7)	51 (41,1)	10,446	0,019
Выявлены одновременно с очагом	12 (5,7)	4 (2,0)	5 (2,5)	4 (3,2)	4,919	0,237
Наблюдались по IV ГДН, из них превентивное лечение получали	49 (23,1) 30 (61,2)	80 (40,4) 34 (42,5)	76 (38,2) 35 (46,1)	47 (37,9) 20 (42,6)	17,077 5,023	0,003 0,226

ГДН – группа диспансерного наблюдения

- **Таблица 4.** Методы выявления туберкулеза в группах сравнения у детей дошкольного (4–6 лет) и младшего школьного возраста (7–11 лет)
 ● **Table 4.** TB detection methods in comparator groups of preschool-aged (4–6 years) and primary school-aged (7–11 years) children

Группа Признак	Группа 1 (4 – 6 лет) n=357 (100%)	Группа 2 (7 – 11 лет) n=376 (100%)	χ^2	p
Обследование группы риска	2 (0,6)	11 (3,0)	4,602	0,032
Обращение за медицинской помощью	10 (2,8)	26 (7,0)	5,784	0,016
Массовая иммунодиагностика	201 (56,3)	206 (54,8)	0,114	0,735
Обследование по контакту, из них	144 (40,3)	133 (35,4)	1,714	0,190
Выявлены одновременно с очагом	12 (3,4)	13 (3,5)	0,017	0,895
Наблюдались по IV ГДН, из них превентивное лечение получали	132 (37,0) 53 (40,2)	120 (31,9) 66 (55,0)	1,860 0,798	0,173 0,372

ГДН – группа диспансерного наблюдения

На момент выявления туберкулеза проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным была отрицательной у 4,7% и 7,8% детей в сравниваемых возрастных группах (табл. 5). Процент сомнительных реакций был невысок в обеих сравниваемых группах – 1,2% и 2,8%. У остальных детей в сравниваемых группах при проведении пробы с АТР реакция на нее была положительной (95,3% и 92,2%). При этом положительных гиперергических реакций было 54,1% и 43,3%.

При выписке из стационара на фоне противотуберкулезной терапии у детей дошкольного и младшего

школьного возраста снижалось количество гиперергических реакций на Диаскинтест (табл. 6). Количество отрицательных и сомнительных реакций на Диаскинтест при выписке из стационара детей дошкольного и младшего школьного возраста было небольшим.

Таким образом, установлено, что туберкулез у дошкольников и младших школьников в половине случаев выявлялся при иммунодиагностике. Высок был процент детей, выявленных по контакту с больными туберкулезом. У младших школьников больше была доля детей

● **Таблица 5.** Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в группах сравнения, у детей дошкольного (4–6 лет) и младшего школьного возраста (7–11 лет) при поступлении в стационар

● **Таблица 5.** Recombinant tuberculosis allergen (RTA) results in comparator groups of preschool-aged (4–6 years) and primary school-aged (7–11 years) children on admission to the hospital

Реакция на пробу с АТР	Группа 1, (4–6 лет), n = 357 (100%)	Группа 2, (7–11 лет), n = 376 (100%)	χ^2	p
Проба с АТР проведена, из них:	170 (47,6)	180 (47,8)	0,000	0,996
Положительная нормергическая, из них:	68 (40,0)	83 (46,1)	0,849	0,357
• слабовыраженная	1 (1,5)	-	0,001	0,979
• умеренно выраженная	18 (26,5)	23 (27,7)	0,223	0,637
• выраженная	49 (72,0)	60 (72,3)	0,555	0,456
Гиперергическая, из них:	92 (54,1)	78 (43,3)	2,387	0,122
• везикуло-некротическая	11 (12,0)	8 (10,3)	0,336	0,562
Сомнительная	2 (1,2)	5 (2,8)	0,477	0,490
Отрицательная	8 (4,7)	14 (7,8)	1,401	0,237

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

● **Таблица 6.** Результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в группах сравнения у детей дошкольного (4–6 лет) и младшего школьного возраста (7–11 лет) при выписке из стационара

● **Таблица 6.** Recombinant tuberculosis allergen (RTA) results in comparator groups of preschool-aged (4–6 years) and primary school-aged (7–11 years) children on discharge from the hospital

Реакция на пробу с АТР	Группа 1, (4–6 лет), n = 357 абс. ч. (%)	Группа 2, (7–11 лет), n = 376 абс. ч. (%)	χ^2	p
Проба с АТР проведена, из них:	125 (35,0)	149 (39,6)	1,474	0,225
Положительная нормергическая, из них:	80 (64,0)	108 (72,5)	3,505	0,061
• слабовыраженная	18 (22,5)	6 (5,5)	5,822	0,016
• умеренно выраженная	16 (20,0)	44 (40,7)	1,761	0,000
• выраженная	46 (57,5)	58 (53,7)	0,773	0,379
Гиперергическая, из них:	37 (29,6)	28 (18,8)	1,585	0,208
• везикуло-некротическая	2 (5,4)	3 (10,7)	0,003	0,954
Сомнительная	4 (3,2)	7 (4,7)	0,272	0,602
Отрицательная	4 (3,2)	6 (4,0)	0,101	0,750

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

с туберкулезом, выявленным при обследовании групп риска и при обращении. Большая часть детей из контакта с больными туберкулезом состояла на учете у фтизиатра по IV группе и имела сведения о проведении превентивного лечения, что не позволило им избежать перехода инфицирования в заболевание. Реакция на пробу с Диаскинтестом при наличии туберкулеза была отрицательной у 4,7% дошкольников и 7,8% младших школьников. Гиперергических реакций на Диаскинтест (54,1% и 43,3%; $p = 0,122$) у заболевших туберкулезом дошкольников и младших школьников было больше, чем нормергических (40,0% и 46,1%; $p = 0,357$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что туберкулез органов дыхания у детей – это клинко-рентгенологический диагноз, крайне редко верифицируемый бактериологически, молекулярно-генетически или гистологически. Диагнозы туберкулеза детям устанавливаются комиссионно с обязательным учетом результатов кожных иммунологических

тестов, в частности пробы с АТР. На момент выявления туберкулеза у детей 4–11 лет результаты кожных иммунологических тестов были положительными, с высокой частотой гиперергических реакций.

Проба с АТР (Диаскинтест) показала высокую чувствительность, что сопоставимо с данными других исследований [18–23]. В группе дошкольников чувствительность составила 95,3%, у детей младшего школьного возраста – 92,2%, что, вероятно, связано с наличием более тяжелых форм патологии в этом возрасте.

У больных туберкулезом детей дошкольного и младшего школьного возраста в период с 2001 по 2020 г. в структуре локализаций туберкулеза доля изолированного внелегочного туберкулеза была от 0,5 до 6,6%, с минимальным значением в период с 2006 по 2010 г., с максимальным – в начале периода наблюдения (2001–2005 гг.). Самой частой локализацией во все периоды был туберкулез мочевой системы (почек), выявляемый при обследовании групп риска и сопровождающийся бактериовыделением. Туберкулез периферических лимфоузлов, абдоминальный туберкулез: два случая костно-суставного

туберкулеза в первый период наблюдения, с 2001 по 2006 г., были верифицированы гистологически. Туберкулез кожи и подкожной клетчатки: два случая за период 2016–2020 гг., были верифицированы гистологически и молекулярно-генетически (обнаружение ДНК МБТ в биопсийном материале).

Необходимо отметить, что на фоне применения скрининга детей из групп риска по развитию туберкулеза с применением Диаскинтеста количество детей с активным заболеванием уменьшилось, что свидетельствует о своевременном выявлении инфекции на латентной стадии и проведении мероприятий по предупреждению развития активной болезни.

Выводы

Основным методом выявления туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста была иммунодиагностика, при этом у младших школьников был выше процент выявления туберкулеза при обращении за медицинской помощью (2,8% и 7,0%, $p < 0,05$) и при обследовании групп риска (0,6% и 3,0%, $p < 0,05$). При этом у младших школьников чувствительность пробы с АТФ была выше (95,3%).



Поступила / Received 24.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 31.10.2025

Принята в печать / Accepted 01.11.2025

Список литературы / References

- Аксенова ВА, Стерликов СА, Кучерявая ДА, Гордина АВ, Панкова ЯЮ, Васильева ИА. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):13–19. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
- Aksenova VA, Sterlikov SA, Kucheryavaya DA, Gordina AV, Pankova YaYu, Vasilyeva IA. Tuberculosis situation in children in 2021 and the prospects of its change in 2022. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(11):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-19>.
- Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Бармина НА, Баронова ОД, Васильева ИА, Довгалик ИФ и др. *Туберкулез у детей: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: http://disuria.ru/_ld/11/1194_kr22a15a19MZk.pdf.
- Аксенова ВА, Гордина АВ. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
- Aksenova VA, Gordina AV. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
- Николаева НИ, Босхомджиева ЧВ. Факторы риска развития туберкулеза у детей в современных условиях. *Forcipe*. 2020;3(Прил.):879–880. Режим доступа: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Forcipe/Forcipe_supl_2020_studnauka.pdf.
- Nikolaeva NI, Boskhomdjieva ChV. Risk factors for tuberculosis in children in modern conditions. *Forcipe*. 2020;3(Suppl.):879–880. (In Russ.) Available at: https://gpmu.org/userfiles/file/journals/Forcipe/Forcipe_supl_2020_studnauka.pdf.
- 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. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=376&section=5905>.
- 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). 2020;99(3):121–129. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=376&section=5905>.
- Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Игошина ИЮ. Эпидемиологические аспекты туберкулеза у детей и подростков 0–17 лет в период улучшения общей ситуации по туберкулезу. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(9):31–37. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37>.
- Poddubnaya LV, Shilova EP, Igoshina IYu. Epidemiological Aspects of Tuberculosis in Children and Adolescents from 0 to 17 Years Old during the Improved Tuberculosis Situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(9):31–37. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-9-31-37>.
- Усачева НЭ, Новиков ВЕ, Мякишева ТВ, Понамарева НС. Эпидемиологические особенности туберкулезной инфекции среди детского населения. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2021;20(1):94–100. <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.14>.
- Usacheva NE, Novikov VE, Myakisheva TV, Ponomareva NS. Epidemiological features of tuberculosis infection among children. *Vestnik of Smolensk State Medical Academy*. 2021;20(1):94–100. (In Russ.) <https://doi.org/10.37903/vsgma.2021.1.14>.
- Горбач ЛА. Риски туберкулеза органов дыхания у детей и подростков при сочетании влияния различных факторов. *Детская медицина Северо-Запада*. 2020;8(1):117–118. Режим доступа: <https://elibrary.ru/hctnmw>.
- Gorbach LA. The risks of respiratory tuberculosis in children and adolescents under the combined influence of various factors. *Children's Medicine of the North-West*. 2020;8(1):117–118. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/hctnmw>.
- Плеханова МА, Аксенова ВА, Кривцова ЛА. Персонализированная ранняя диагностика и прогнозирование течения туберкулезной инфекции у детей с выделением предикторов латентной туберкулезной инфекции и туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):33–39. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>.
- Plekhanova MA, Aksenova VA, Krivtsova LA. Personalized early diagnosis and prediction of the tuberculosis infection course in children identifying predictors of latent tuberculosis infection and tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):33–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-33-39>.
- Ароян АР, Мордык АВ. Некоторые клинические особенности туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста (опыт Омской области). *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2022;101(1):178–183. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=386&section=6387>.
- Aroyan AR, Mordik AV. Selected clinical characteristic features of tuberculosis in children of preschool and primary school age (experience of the Omsk region). *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2022;101(1):178–183. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=386&section=6387>.
- Ароян АР, Мордык АВ. Туберкулез мочевой системы в структуре всех форм и локализаций туберкулеза у детей дошкольного и младшего школьного возраста. *Вестник урологии*. 2020;8(4):8–15. <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-4-8-15>.
- Aroyan AR, Mordik AV. Prevalence of the urinary tract tuberculosis in the structure of all forms and localizations of tuberculosis in children of preschool and primary school age. *Urology Herald*. 2020;8(4):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21886/2308-6424-2020-8-4-8-15>.
- Ароян АР. Эпидемиологические, иммунологические и клинические проявления туберкулеза у дошкольников и младших школьников. *Вестник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза*. 2019;(4):45–51. <https://doi.org/10.7868/S2587667819040058>.
- Aroyan AR. Epidemiological, immunological and clinical manifestations of TB in preschool children and junior schoolchildren. *CTRI Bulletin*. 2019;(4):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2587667819040058>.
- Баронова ОД, Аксенова ВА, Барышникова ЛА, Кудлай ДА, Наконечная СЛ. Предикторы развития туберкулеза у детей и подростков, имеющих положительные результаты кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным. *Медицинский совет*. 2021;(16):147–154. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154>.
- Baronova OD, Aksenova VA, Baryshnikova LA, Kudlay DA, Nakonechnaya SL. Predictors of tuberculosis infection among children and adolescents with positive results of a skin test with recombinant TB allergen. *Meditinskiiy Sovet*. 2021;(16):147–154. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-16-147-154>.
- Попкова ГГ, Смердин СВ, Плеханова МА. Значимость эпидемиологических факторов риска развития туберкулеза у детей и подростков в современных условиях. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;83(1):37–41. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-37-41>.
- Popkova GG, Smerdin SV, Plekhanova MA. The significance of epidemiological risk factors for tuberculosis progression among children and teenagers under current conditions. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):37–41. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-37-41>.
- Шумилова ИВ, Бердаков ЮН, Енютина АП, Хижняк АВ, Плотоненко ЗА. Трудность диагностики врожденного туберкулеза при неизвестном анамнезе. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2021;9(3):62–66. <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-3-62-66>.
- Shumilova IV, Berdakov YuN, Enyutina AP, Khizhnyak AV, Plotonenko ZA. Difficulty in diagnosing congenital tuberculosis with unknown history.

- Neonatology: News, Opinions, Training.* 2021;9(3):62–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2308-2402-2021-9-2-62-66>.
16. Petruccioli E, Vanini V, Chiacchio T, Cuzzi G, Cirillo DM, Palmieri F et al. Analytical evaluation of QuantiFERON – Plus and Quanti FERON – Gold In-tube assays in subjects with or without tuberculosis. *Tuberculosis.* 2017;106:38–43. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2017.06.002>.
 17. James D. Cherry. Tuberculosis. In: Cruz AT, Starke JR. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 2019. Available at: https://primo.qatar-weill.cornell.edu/discovery/fulldisplay/alma991000477749706691/974WCMCQ_INST:VU1
 18. Slogotskaya LV, Litvinov V, Ovsyankina E. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr Res Rev.* 2013;14(2):65. [https://doi.org/10.1016/S1526-0542\(13\)70092-7](https://doi.org/10.1016/S1526-0542(13)70092-7).
 19. Starshinova A, Dovgalyk I, Zinchenko Y, 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. <https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy-131-20>.
 20. Литвинов ВИ, Богородская ЕМ, Кудлай ДА. Латентная туберкулезная инфекция. Эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение. М.: ООО «Практическая медицина»; 2025. 281 с.
 21. Vasilyeva IA, Aksenova VA, Kazakov AV, Kiseleva YY, Maryandyshev AO, Dolzhenko EN et al. Evaluation of the specificity of an intradermal test with recombinant tuberculosis allergen in Bacillus Calmette-Guérin-vaccinated healthy volunteers. *Front Med.* 2023;10:1042461. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1042461>.
 22. Аксенова ВА, Васильева ИА, Клевно НИ, Казаков АВ, Докторова НП. Валидность отрицательного результата кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным для исключения активного туберкулеза у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского.* 2022;101(4):43–49. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
Aksenova VA, Vasilyeva IA, Klevno NI, Kazakov AV, Doktorova NP. Validity of a negative skin test result with recombinant tuberculosis allergen in order to exclude the active tuberculosis in children. *Pediatrics – Zhurnal im G.N. Speranskogo.* 2022;101(4):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2022-101-4-43-49>.
 23. Русских ОЕ, Савинцева ЕВ, Кудлай ДА, Докторова НА, Сысоев ПГ. Кожный тест на основе антигенов *Mycobacterium tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10) для выявления туберкулезной инфекции в мировой практике. *Пульмонология.* 2023;33(4):559–567. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.
Russkikh OE, Savintseva EV, Kudlay DA, Doktorova NP, Sysoev PG. Skin test based on *Mycobacterium tuberculosis* antigens (ESAT-6 and CFP-10) for the detection of tuberculosis infection in world practice. *Pulmonologiya.* 2023;33(4):559–567. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2023-33-4-559-567>.

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:

Мордык Анна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; phthysiatra-omsk@mail.ru

Ароян Анна Робертовна, к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии, пульмонологии и инфекционных болезней, Омский государственный медицинский университет; 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; заведующая приемным отделением, врач-фтизиатр, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; anna.aroyan@yandex.ru

Милецкий Александр Викторович, врач-фтизиатр дифференциально-диагностического отделения, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; sashamilec@mail.ru

Татаринцева Марина Петровна, главный врач, Областной клинический противотуберкулезный диспансер; 644058, Россия, Омск, ул. Целинная, д. 2; kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

Information about the authors:

Anna V. Mordyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; phthysiatra-omsk@mail.ru

Anna R. Aroyan, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Phthisiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Omsk State Medical University; 12, Lenin St., Omsk, 644099, Russia; Head of the Admission Department, Phthisiatrician, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; anna.aroyan@yandex.ru

Aleksandr V. Miletskiy, Phthisiatrician of the Differential Diagnostic Department, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; sashamilec@mail.ru

Marina P. Tatarintseva, Chief Medical Officer, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 2, Tselinnaya St., Omsk, 644058, Russia; kptd_mail@minzdrav.omskportal.ru

Сложности диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии у младенцев

И.В. Бережная^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

И.Н. Захарова^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Д.К. Дмитриева¹, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

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

Резюме

Пищевая аллергия – это результат иммунных реакций, вызывающих негативный ответ организма на продукты питания. Эти реакции могут проявляться различными симптомами и расстройствами, включая острые аллергические проявления, анафилаксию, аллергический проктоколит, вызванный пищевыми белками, синдром энтероколита, а также синдром пыльцевой пищевой аллергии. Кроме того, пищевая аллергия способствует развитию хронических воспалительных заболеваний, таких как эозинофильный эзофагит и атопический дерматит. Пищевая аллергия – это одна из наиболее распространенных форм аллергий у младенцев, и за последние годы ее распространенность увеличилась. Ее наличие приводит к серьезным нарушениям качества жизни, как индивидуальным, так и семейным, а также создает личные и социальные издержки. Понимание диагностических особенностей этого состояния необходимо для правильного ведения пациентов, назначения элиминационной диеты, определения оптимального времени для проведения перорального провокационного теста и расширения рациона. Важность знания диагностических критериев заключается в предотвращении гипердиагностики, снижении числа ненужных ограничений, сохранении грудного вскармливания или подборе корректных заменителей грудного молока.

Первым шагом в лечении пищевой аллергии является постановка точного диагноза, основанная на анализе клинической картины и исключении продукта, вызывающего реакцию, чаще всего коровьего молока. Этот процесс сопряжен с трудностями и рисками для питания, поэтому требует особого внимания. Представлен клинический случай: пациент, девочка 2 мес., с жалобами на сыпь по всему телу, склонность к запорам, отказ от груди. Подробно описаны симптомы пищевой аллергии и принципы диеты и терапии. Лечение пищевой аллергии предполагает выполнение диагностических алгоритмов, разработку индивидуального плана питания и своевременную оценку развития толерантности. Все это направлено на снижение нагрузки на организм и минимизацию рисков, связанных с питанием.

Ключевые слова: пищевая аллергия, иммуноглобулин Е, гиперчувствительность, атопический марш, микробиота кишечника, шкала CoMiSS, элиминационная диета, грудное вскармливание, высокий гидролиз белка

Для цитирования: Бережная ИВ, Захарова ИН, Оробинская ЯВ, Дмитриева ДК. Сложности диагностики не-IgE-зависимой пищевой аллергии у младенцев. *Медицинский совет*. 2025;19(19):236–246. <https://doi.org/10.21518/ms2025-371>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Challenges in diagnosing non-IgE dependent food allergy in infants

Irina V. Berezhnaya^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-2847-6268>, berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

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

Diana K. Dmitrieva¹, <https://orcid.org/0000-0002-1593-0732>, dmitrievadi@mail.ru

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

² Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

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

Abstract

Food allergies result from immune response that causes the body to react negatively to food products. These reactions can manifest as a wide variety of symptoms and disorders, including acute allergic reactions, anaphylaxis, food protein-induced allergic proctocolitis, enterocolitis syndrome, and pollen food allergy syndrome. In addition, food allergies contribute to the development of chronic inflammatory diseases such as eosinophilic esophagitis and atopic dermatitis. Food allergies are one of the most common forms of allergy in infants, and its prevalence has increased in recent years. Both individual and family QoL is seriously threatened by the presence of food allergies, which carry personal and societal costs. Understanding the diagnostic

features of this condition is necessary for proper management of patients, prescription of an elimination diet, determining the optimal timing for an oral provocation test and expanding a diet. It is essential to know the diagnostic criteria to prevent overdiagnosis, reduce unnecessary restrictions, maintain breastfeeding or select the correct breast milk substitutes. The first step in management of food allergies is establishing an accurate diagnosis based on the clinical picture and exclusion of foods that may cause allergic reactions, most often cow's milk. This process is associated with difficulties and risks for nutrition; therefore, it requires special attention. The article presents a clinical case report of a patient (a girl aged 2 months) with complaints of a rash all over her body, predisposition to constipation, and breast refusal. The symptoms of food allergies and principles of diet and therapy are described in detail. The management of food allergies includes diagnostic algorithms in combination with the development of an individual nutrition plan and timely assessment of tolerance. All these measures are aimed at reducing the load on the body and minimizing the risks associated with nutrition.

Keywords: food allergy, immunoglobulin E (IgE), hypersensitivity, atopic march, gut microbiota, CoMiSS scale, elimination diet, breastfeeding, protein hydrolysis

For citation: Berezhnaya IV, Zakharova IN, Orobinskaya YaV, Dmitrieva DK. Challenges in diagnosing non-IgE dependent food allergy in infants. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):236–246. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-371>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пищевая аллергия (ПА) рассматривается как процесс развития неблагоприятных иммунных реакций на обычно безвредные продукты. Наиболее частыми аллергенами у детей являются белки коровьего молока, сои и куриного яйца как наиболее ранние варианты поступления через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Значительный рост заболеваемости ПА отмечается в последние 20 лет – более 300%, половина из которых приходится на дебют в возрасте первого года жизни, а 85% в первые 5 лет жизни ребенка [1]. Иммуноглобулин E (IgE)-опосредованные реакции хорошо изучены, в клинической практике рассматриваются этапами атопического марша, с определенной последовательностью. Первыми проявлениями в возрасте 0–3 мес. жизни может быть атопический дерматит (АтД), далее IgE-опосредованная пищевая аллергия, аллергический ринофарингит, бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР) и поздним вариантом является эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) [2]. Проявления ПА могут быть легкими, умеренными или тяжелыми.

КЛАССИФИКАЦИЯ РЕАКЦИЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

ПА является вариантом реакции гиперчувствительности, но у каждого пациента возможны разные механизмы ее развития. Ранее использовали классификацию реакций гиперчувствительности R. Coombs и P. Gell 1969 г.

ПА IgE-опосредованная относится к реакции гиперчувствительности I типа с быстрым началом после воздействия аллергена. Реакция гиперчувствительности II типа связана с активацией системы комплемента и опосредована IgG, IgM. III тип реакции гиперчувствительности связан с реакциями иммунных комплексов. Гиперчувствительность IV типа включает в себя отсроченные реакции, опосредованные Т-клетками (например, аллергический контактный дерматит).

В 2023 г. Европейской академией аллергии и клинической иммунологии (European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) опубликован позиционный документ, где классификация расширена до VII типов реакций [3].

Тип I – это IgE-зависимые реакции, возникают у пациентов с аллергическим ринитом, аллергическим риноконъюнктивитом (АРК), бронхиальной астмой, АтД, острой крапивницей/ангионевротическим отеком, аллергией на яды и лекарственные препараты.

Классическими аллергенами, вызывающими гиперчувствительность I типа, являются пыльца деревьев, злаков и сорняков, пылевые клещи (КПК), споры плесени, тараканы, перхоть животных, слюна и моча (например, кошек, собак, хомяков, морских свинок), яды насекомых (например, пчел, ос, муравьев), латекс (например, перчатки, воздушные шары и презервативы) и лекарственные препараты (например, пенициллин и другие бета-лактамы, антибиотики, сыворотки и вакцины, инсулин, моноклональные антитела и другие белковые препараты).

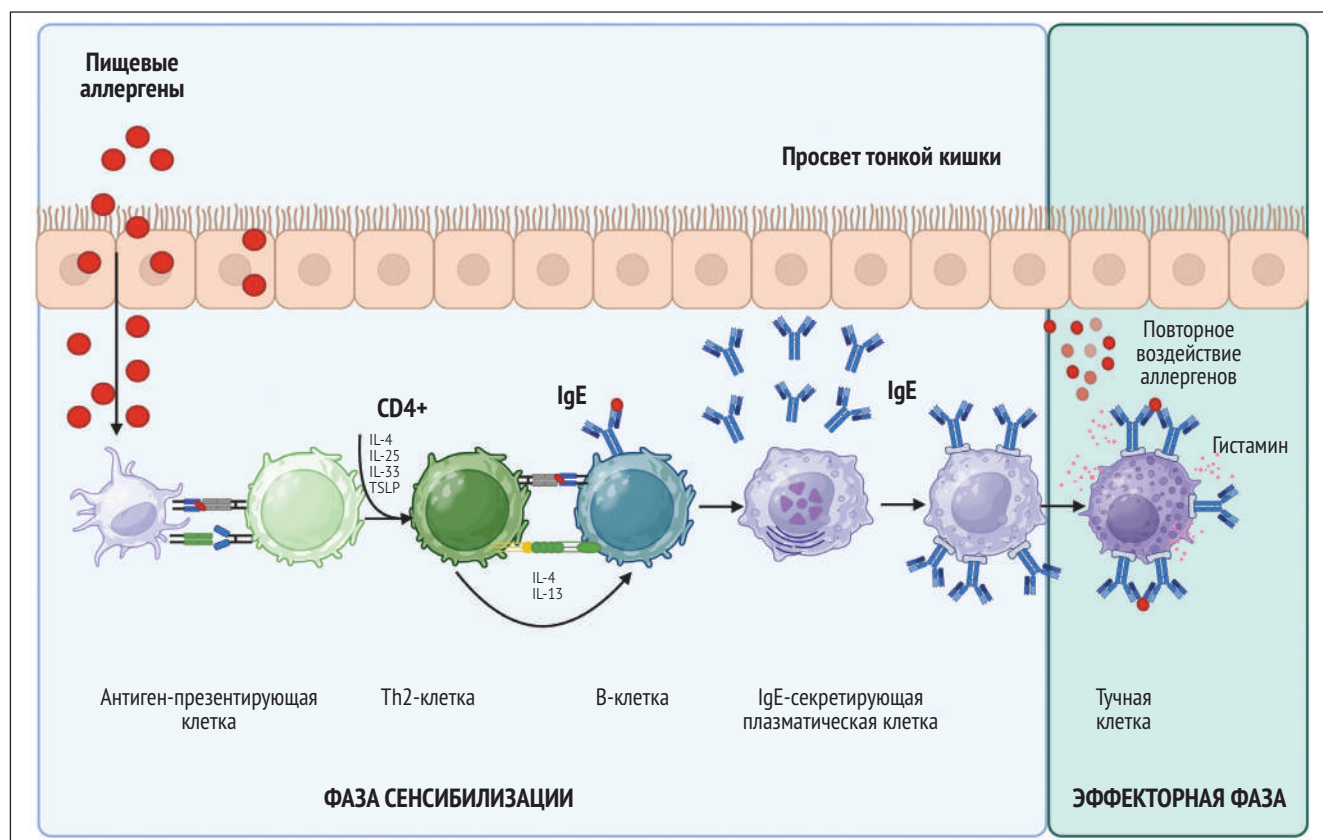
ПА IgE-опосредованная признана реакцией гиперчувствительности I типа и вызывается пищевыми продуктами, из которых основными триггерами являются арахис, орехи, молоко, яйца, рыба, моллюски, соя, пшеница, фрукты, овощи и др.

РЕАКЦИИ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Реакция гиперчувствительности I типа включает две фазы: фазу сенсибилизации и эффекторную фазу (*рис. 1*).

Фаза сенсибилизации как стартовый механизм является самой значимой, особенно для детей раннего возраста. Фаза сенсибилизации зависит от сигналов Т2-клеток, которые регулируют выработку аллерген-специфического иммуноглобулина E (sIgE). Механизм включает сложное взаимодействие между адаптивной и врожденной иммунной системами. При первичном контакте с аллергеном антигенпрезентирующие клетки (АПК) представляют пептиды аллергена на своей поверхности. В каскаде реакций участвуют дендритные клетки (ДК), тучные клетки и В-лимфоциты (В). Они представляют антиген (АГ) наивным Т-клеткам, через молекулы главного комплекса гистосовместимости класса II. Показано, что ДК являются сильнейшим активатором наивных Т-клеток, однако не секретируют типичные поляризующие цитокины иммунного ответа 2-го типа. Поверхностные молекулы ДК, их метаболиты и цитокины способствуют активации и дифференцировке

- **Рисунок 1.** Реакция гиперчувствительности I типа (адапт. по [4])
 ● **Figure 1.** Type I hypersensitivity reaction (adapted from [4])



наивных Т-клеток в различные субпопуляции иммунных клеток: Th1, Th2, Th17, Tc1, Tc2, Tc17 и регуляторные Т-клетки. Тучные клетки и базофилы продуцируют IL4, что при взаимодействии с ILC2 усиливает и поддерживает воспалительный ответ. Они активируются цитокинами, выделяемыми эпителиальными клетками (алармины), такими как IL-25, IL-33 и тимусный стромальный лимфопоэтин (TSLP) [5]. После активации ILC2 продуцирует большое количество цитокинов типа 2, включая IL-5, IL-9 и IL-13, поддерживая ответ Т2-клеток, привлечение эозинофилов и продукцию слизи в очаг воспаления. Такой вектор дифференцировки наивных Т-клеток в клетки Th2 и Тс2, IL-4 и IL-13 способствует переключению класса иммуноглобулинов (Ig) и, таким образом, продукции sIgE В-клетками и увеличивает миграцию клеток Th2 в ткани. Таким образом, цитокины, продуцируемые ILC2, влияют на местный воспалительный ответ тканей с ремоделированием органа, приводя к хроническому воспалению и повреждению тканей, особенно в случаях постоянного воздействия аллергена [6, 7]. У многих сенсибилизированных пациентов клинические проявления отсутствуют до момента повторной встречи с аллергеном при дефиците иммунного регуляторного ответа в клетках ILC (IL Cregs), Treg, Breg и фолликулярных регуляторных Т-клетках (Tfr) [8].

Интересно, что в обзорном анализе Rocío Zamanillo-Campos показано, что ранняя сенсибилизация возможна уже внутриутробно и первые молекулы аллергена ребенок получает через плаценту, далее при повторном контакте с материнским молоком, при условии употребления

мамой молочных продуктов, развивается яркая аллергическая реакция у младенца [9].

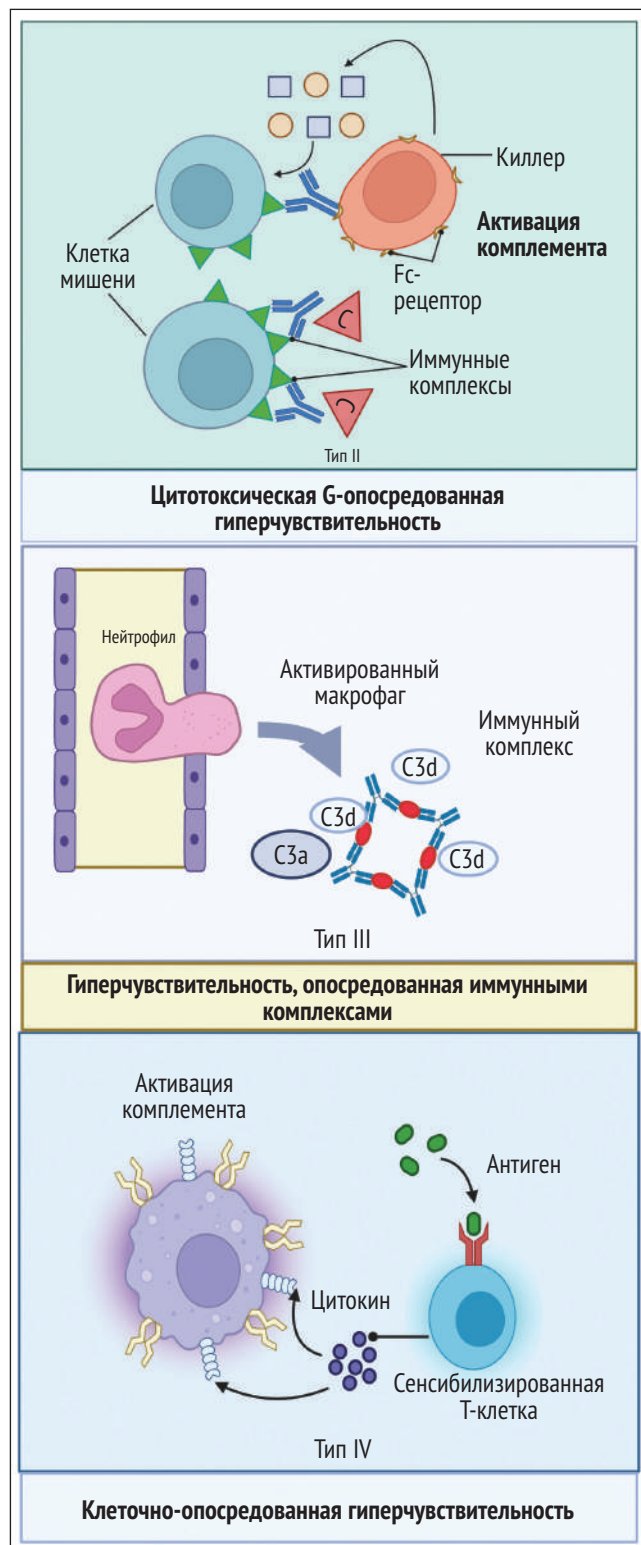
Вторая фаза реакции гиперчувствительности I типа – эффекторная фаза. Она развивается при повторном контакте с аллергеном. В развитии эффекторной фазы тучные клетки и базофилы экспрессируют высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) для Fc-фрагмента IgE. sIgE необратимо связывается с FcεRI на поверхности тучных клеток и базофилов, сенсибилизируя эти клетки к аллергену. Тяжесть проявления зависит от количества рецепторов на поверхности лимфоцитов, базофилов и тучных клеток. При повторной встрече с аллергеном происходит слияние рядом расположенных IgE на поверхности клетки, вызывая дегрануляцию. Массивная дегрануляция клеток с высвобождением биологически активных молекул может привести к развитию анафилаксии и даже летальному исходу [10]. IgE дополнительно повышает экспрессию FcεRI на тучных клетках, позволяя большему количеству IgE связываться с рецепторами, что усиливает высвобождение биологически активных молекул [11].

Для младенцев и детей раннего возраста ПА чаще не связана с гиперпродукцией IgE и имеет другие механизмы развития – типа IVb.

Исторически реакции IV типа назывались реакциями замедленного типа, поскольку симптомы развиваются через несколько часов или дней после воздействия аллергена. Сенсибилизированные Т-лимфоциты как клетки памяти, взаимодействуя с лейкоцитами, NK-Т-клетками, эозинофилами и тучными клетками, запускают реакции IV типа (рис. 2).

Типичными клиническими проявлениями реакции типа IVa являются аллергический контактный дерматит, хроническая фаза гиперчувствительного пневмонита (экзогенный аллергический альвеолит) и целиакия.

● **Рисунок 2.** Типы гиперчувствительности
● **Figure 2.** Types of hypersensitivity



А – гиперчувствительность II типа; Б – гиперчувствительность III типа – иммунокомплексная реакция; В – гиперчувствительность IV типа – гиперчувствительность замедленного типа. Создано с помощью BioRender.com

Тип IVb – иммунный ответ T2, наиболее характерен для ПА у детей раннего возраста, клинически проявляется классической аллергической реакцией с хроническим воспалением дыхательных путей при АР, синдроме оральной аллергии, бронхиальной астме и АтД (эндотип T2), ПА, эозинофильном эзофагите или белково-контактном дерматите.

При развитии реакции типа IVb с участием Th2-клеток под воздействием IL-4, базофилов или NK-T-клеток синтезируется большое количество IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31 и эотаксинов I-III. А ключевыми цитокинами являются IL-4 и IL-13 в данной реакции. Прямое воздействие IgM и косвенное IgG1 изменяют ответ в В-клетках на усиление синтеза IgE [12]. То есть возникает реакция смешанного типа.

В этом каскаде IL-13 отвечает за ремоделирование тканей, высокая продукция которого приводит к хронизации воспаления, тогда как IL-5 влияет на гиперпродукцию эозинофилов в костном мозге, удлиняет выживаемость эозинофилов в периферической крови и привлекает эозинофилы к участкам воспаления и их выживание в тканях [13,14].

Эозинофилы играют основную роль во всех иммунных реакциях типа IVb-T2 и способствуют развитию хронического аллергического воспаления. Зрелые эозинофилы циркулируют в крови и мигрируют в ткани, пораженные воспалением типа IVb. По такому же механизму протекает реакция при гельминтной инвазии [15, 16].

В некоторых случаях воспалительный процесс развивается на фоне нарушения барьерной функции как кожи, так и слизистых. Такой вариант рассматривается как реакция гиперчувствительности V типа [17]. Нарушение барьерной функции эпителия не связано с первичной дисрегуляцией иммунитета, но способствует активации иммунной системы и впоследствии приводит к хроническому воспалению. При повышенной межклеточной проницаемости, особенно слизистых оболочек ЖКТ, способствует быстрому проникновению аллергенов и активации иммунного ответа, при этом еще более усиливая нарушение межклеточного барьера [18]. Происходит высвобождение цитокинов эпителиальных клеток, в частности значимую роль играют IL-25, IL-33 и тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), с последующим воспалением 2-го типа. Данные нарушения клинически прослеживаются у детей после острых кишечных инфекций, антибактериальной терапии, тяжелых инфекционных процессов, стресса [19]. Локальное повреждение эпителиального барьера кожи и слизистых оболочек приводит к воспалению 2-го типа в тканях и развитию каскада атопического марша. Атопические заболевания всегда сопровождаются повреждением эпителиального барьера и всегда развиваются на фоне изменений в микробиоте [18].

В кишечнике повышенная межклеточная проницаемость и дисбаланс микробиоты связаны с развитием многих хронических аутоиммунных и метаболических заболеваний: диабета, ожирения, ревматоидного артрита, рассеянного склероза или анкилозирующего спондилита. Данные патологические состояния могут усугубляться при длительном низкоактивном воспалении, что как замкнутый круг приводит к нарушению микробиоты, нарушая ее метаболизм, хроническому воспалению и еще

большему нарушению эпителиального барьера. Кроме того, нарушение целостности эпителиального барьера связывают с нейродегенеративными и психическими заболеваниями, такими как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, расстройства аутистического спектра и хроническая депрессия. Воздействие окружающей среды может напрямую нарушать целостность эпителиального барьера кишечника, кожи и дыхательных путей, а также изменять структуру микробиоты. Таким образом, повышенная проницаемость эпителия и нарушение иммунорегуляции в пораженных органах способствуют развитию хронического воспаления [20].

Кроме наследственного варианта иммунного ответа, влияние на риски развития атопического марша имеет окружающая среда, нарушение состава микробиоты, повышенная межклеточная проницаемость слизистых оболочек и кожи, снижение микробного разнообразия, особенно у детей в городской среде. Повышают риски аллергических заболеваний, в т. ч. и ПА, как IgE-опосредованные, так и реакции гиперчувствительности IVb, V типов и их сочетания, рождение путем кесарева сечения, раннее применение антибиотиков, снижение воздействия эндотоксинов, нарушение микробиоты и ее метаболической активности [21, 22].

Исследования последних лет показали, что влияние микробиоты кишечника на развитие аллергических заболеваний играет ключевую роль и связано не только с изменением ее метаболической активности [23]. Оказалось, что у детей с ПА, связанной с белком коровьего молока, изменения в микробиоте кишечника не отличаются от группы IgE-опосредованной и группы не-IgE-опосредованной реакций. Также отмечено, что значимое снижение количества бифидобактерий является предиктором развития не-IgE-опосредованной аллергии у детей и может использоваться как биомаркер высокого риска [24].

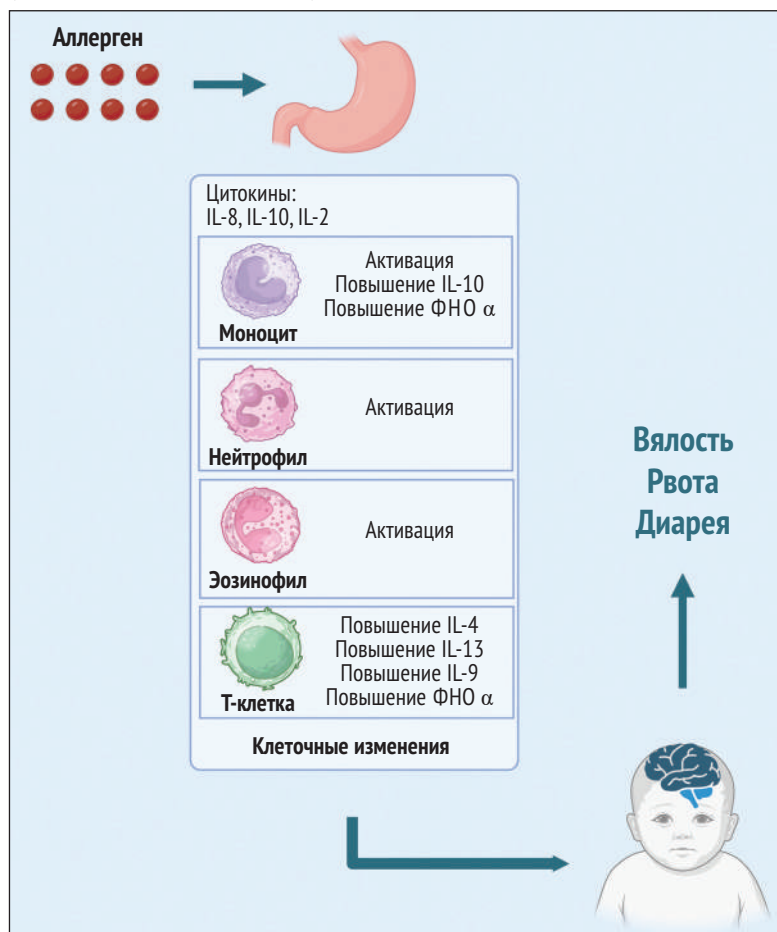
Диагностика пищевой аллергии, не-IgE-опосредованной, может быть затруднена из-за отсутствия неинвазивных подтверждающих тестов или биомаркеров для большинства таких расстройств, а также из-за неспецифического характера желудочно-кишечных симптомов. Диагноз обычно ставится на основании клинической картины и совокупности типичных симптомов, которые проходят после исключения продукта, вызвавшего реакцию.

ПИЩЕВАЯ АЛЛЕРГИЯ

В литературе наиболее часто описаны некоторые варианты ПА: аллергический проктоколит, вызванный пищевыми белками, энтеропатия, вызванная пищевыми белками, синдром энтероколита, вызванного пищевыми белками (FPIES), как острый, так и хронический вариант (рис. 3). Иммунологические характеристики реакций FPIES включают широкую системную врожденную иммунную

● **Рисунок 3.** Патогенез энтероколита, вызванного пищевыми белками (FPIES) (адапт. с помощью BioRender.com)

● **Figure 3.** Pathogenesis of food protein-induced enterocolitis (FPIES) (adapted from BioRender.com)



активацию моноцитов, эозинофилов, нейтрофилов и выброс цитокинов в системный кровоток. Запуск нейронных путей, обусловленный местной и/или системной активацией иммунитета, вызывает рвоту, вялость и бледность кожных покровов.

Аллергический проктоколит, вызванный пищевыми белками, ранее относили только к гастроинтестинальной форме пищевой аллергии к белкам коровьего молока, однако сегодня доказано, что триггерным фактором может быть любой другой продукт [25].

Появление симптомов обычно происходит в первые недели жизни младенца и до 6 мес., при этом ребенок находится на грудном вскармливании [26, 27]. Симптомы исчезают при исключении провоцирующего продукта из рациона матери или ребенка, при ИВ и возвращаются при повторном введении этого продукта в рацион.

Энтеропатия, вызванная пищевыми белками, характеризуется выраженным энтеритом с затяжной диареей, связанной с нарушением всасывания и гипопроteinемией. Она также может сопровождаться рвотой и задержкой физического развития, гемоколит бывает крайне редко [28]. Симптомы обычно проявляются в течение первых 9 мес. жизни (как правило, в течение первых 1–2 мес.) и часто возникают в течение нескольких недель после

введения молочной смеси. Как и в случае с аллергическим проктоколитом, симптомы энтеропатии, вызванной пищевыми белками, проходят после исключения из рациона триггерного продукта и возвращаются при повторном употреблении.

Синдром энтероколита, вызванного пищевыми белками (Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES)) – это острая пищевая непереносимость. Характеризуется обильной повторяющейся рвотой, которая обычно возникает через 1–4 ч (в диапазоне от 30 мин до 6 ч) после употребления провоцирующего продукта [29]. В клинической картине выражена многократная рвота до изнеможения, вялость, бледность, может сопровождаться интенсивной диареей с потерей электролитов. Часто такие пациенты госпитализируются в инфекционные отделения и необоснованно получают антибактериальные препараты. Важно, что данные состояния сопровождаются гипотензией и гипотермией, может развиваться ацидемия и метгемоглобинемия.

Насколько видно из краткого обзора, данные состояния имеют яркую клиническую картину и чаще всего не сопровождаются кожными и/или респираторными проявлениями.

Гораздо сложнее выявить пищевую не-IgE-опосредованную аллергическую реакцию на белок у детей первых месяцев жизни, особенно когда кожные и респираторные симптомы отсутствуют. Наиболее распространенным триггером в развитии ПА у детей раннего возраста является белок коровьего молока в связи с высокой частотой его использования как в питании кормящей женщины, так и искусственных смесях для младенцев. Самые ранние, на первый взгляд безобидные, проявления в виде колик, срыгиваний, изменения характера стула могут быть проявлениями пищевой аллергии.

Для улучшения диагностики для детей от 0 до 12 мес. была предложена шкала CoMiSS, которая на протяжении нескольких последних лет успешно используется специалистами в разных странах [30].

По шкале CoMiSS оцениваются такие малоспецифичные симптомы, как плач, срыгивания/рвота, консистенция и частота стула, кожные и респираторные симптомы (табл. 1). Оценка проводится по совокупности баллов. С 2015 г., когда данная шкала была впервые предложена, исследования показали, что сумма баллов выше 12 является предиктором благоприятного ответа на диету без коровьего молока [31].

Шкала CoMiSS используется педиатрами, но может также использоваться родителями, т. к. является простой в использовании.

За последние 10 лет опубликовано более 25 исследований использования шкалы CoMiSS в практике, что показало ее эффективность. Однако эксперты сошлись во мнении, что при выявлении > 10 баллов следует проводить полное обследование пациента и 2–4-недельную элиминационную диету. При получении положительных результатов диетотерапия должна быть продолжена и диагноз считается установленным. Совокупность симптомов представлена в табл. 2.

● **Таблица 1.** Оценка на основе симптомов и CoMiSS (адапт. по [32, 33])

● **Table 1.** Symptom-based assessment and CoMiSS (adapted from [32, 33])

Симптомы	Длительность в часах	Баллы
Плач/беспокойство	≤1 ч в день	0
	1–1,5 ч в день	1
	1,5–2 ч в день	2
	2–3 ч в день	3
	3–4 ч в день	4
	4–5 ч в день	5
	≥5 ч в день	6
Регургитация, срыгивания, рвота	0–2 эпизода в день	0
	≥3 – ≤5 малый объем	1
	>5 серий > 1 кофейной ложки	2
	>5 эпизодов ± половина потока за < половину потока	3
	постоянные срыгивания небольшого объема > 30 мин после каждого кормления	4
	срыгивание половины или полного объема питания, по крайней мере в половине случаев кормления	5
	срыгивание полного объема после каждого кормления	6
Кал (Бристольская шкала)	тип 1 и 2 (твердый стул)	4
	тип 3 и 4 (нормальный стул)	0
	тип 5 (мягкий стул)	2
	тип 6 (жидкий стул, если не связан с инфекцией)	4
	тип 7 (водянистый стул)	6
Кожные симптомы		от 0 до 6
Атопическая экзема	Голова, шея, туловище	Руки, кисти, ступни
Отсутствует	0	0
Легкая	1	1
Умеренная	2	2
Тяжелая	3	3
Крапивница		0 или 6 (нет 0/да 6)
Респираторные симптомы	нет респираторных симптомов	0
	незначительные симптомы	1
	легкие симптомы	2
	тяжелые симптомы	3

Примечание. Дополнительная информация для рассмотрения. Ухудшение существующего АТД может быть признаком АБКМ. Если крапивница/ангионевротический отек могут быть напрямую связаны с коровьим молоком (например, употребление молока при отсутствии другой пищи), это с большой долей вероятности указывает на АБКМ.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент, девочка 2 мес., на приеме с мамой.

Жалобы на сыпь по всему телу, склонность к запорам, отказ от груди.

Перинатальный анамнез

Беременность вторая, протекала на фоне гестационного сахарного диабета во втором и третьем триместре. Роды самостоятельные, срочные.

Масса тела 3 850 г, длина 53 см. Шкала Апгар 8/9. К груди приложена сразу. Выписана домой своевременно.

Анамнез заболевания

Со слов мамы, исключительно грудное вскармливание «по требованию», к груди прикладывается каждые 1,5–2 ч, время активного сосания около 20 мин, но отмечает, что стул нерегулярный, 1 раз в три дня. Акт дефекации стимулируют при помощи глицеринового суппозитория. В течение последних двух недель стали замечать покраснения на щеках и спине, увлажняли эмолентами 2 раза в день без положительной динамики. За последние три дня состояние ухудшилось, ребенок стал очень беспокойным, отказывается от груди, сыпь усилилась, появился ночной зуд. Мама гипоаллергенную диету не соблюдает, связывает ухудшение состояния с тем, что два дня подряд ела молочную кашу.

Аллергоанамнез: отягощен по линии отца: атопический дерматит, поллиноз.

Объективный осмотр

Состояние удовлетворительное, на осмотр реагирует положительно. Температура тела 36,8 °С. Масса тела 5390 г, длина 58 см. Аппетит снижен. При попытке приложить к груди ребенок реагирует негативно. Кожные покровы гиперемированы. На лице кожа сухая, в кожных складках (области за ушами, шее, сгибах локтей и коленей), сухие эритематозные пятна. На спине кожа отечна, с наличием мелких папул и участков мокнутия, границы размытые, сопровождаются отеком, шелушением и корками, сочетаются с сухостью. Сопровождаются кровотечением при расчесе (рис. 4). Слизистая полости рта чистая, язык не обложен. Дыхание в легких пуэрильное, хрипов нет. ЧДД 38/мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 120 /мин. Живот умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Стула на момент осмотра нет. Были проведены лабораторные и инструментальные методы диагностики (табл. 3).

● **Рисунок 4.** Изменения кожи с нарастанием гиперемии, расчесов, зуда за последние 3 дня

● **Figure 4.** Skin changes with increasing hyperemia, scratching, and itching over the past 3 days



У ребенка с отягощенным семейным анамнезом по атопическим заболеваниям – выраженные острые проявления аллергической реакции. Обращает на себя внимание отказ от груди, снижение аппетита, прогрессирование гастроинтестинальных проявлений в виде «запорного поноса» [36]. Учитывая возраст ребенка, семейный атопический анамнез, типичные проявления изменений кожи, выраженный зуд и введение молочного белка в рацион, можно говорить о дебюте атопического дерматита и гастроинтестинальных проявлений пищевой аллергии. Повышения уровня общего

● **Таблица 2.** Признаки и симптомы, связанные с употреблением коровьего молока (адапт. по [34, 35])

● **Table 2.** Signs and symptoms associated with cow's milk consumption (adapted from [35, 36])

Симптомы и органы	Проявления клинически значимые
Общие симптомы	✓ Чрезмерный плач, раздражительность
	✓ Задержка физического развития
	✓ Железодефицитная анемия
Желудочно-кишечный тракт	✓ Дисфагия
	✓ Регургитация, рвота, ГЭР
	✓ Диарея
	✓ Запор ± перианальная сыпь
	✓ Анальные трещины
	✓ Кровопотеря/гематохезия
Респираторный	✓ Ринит, чихание
	✓ Кашель
	✓ Отек и покраснение глаз
	✓ Хрипы
Кожа	✓ Эритема, покраснение
	✓ Экзема (атопический дерматит)
	✓ Обострение существующей экземы
	✓ Крапивница
	✓ Ангионевротический отек

● **Таблица 3.** Методы и результаты диагностики

● **Table 3.** Diagnostic methods and findings

Лабораторная диагностика	Инструментальные методы
1. Клинический анализ крови – без выявленных изменений 2. IgE 10 (норма до 15 МЕ/мл), специфических IgE не выявлено 3. Общий анализ крови – без выявленных изменений 4. Биохимический анализ крови – без выявленных изменений 5. Копрология: слизь ++ 6. Кальпротектин в кале: 980 мг/кг (норма 50 мг/кг)	УЗИ органов брюшной полости: без видимых изменений

IgE и специфических пищевых аллергенов не отмечено, что нередко вводит в заблуждение педиатра. В клинической практике, даже до лабораторной диагностики, целесообразно использование шкалы CoMiSS.

Использование шкалы CoMiSS в данном клиническом случае:

Плач/беспокойство > 3–4 ч в день: 4 балла.

Регургитация, срыгивания – постоянные срыгивания небольшого объема > 30 мин после каждого кормления: 4 балла.

Кал (Бристольская шкала) – тип 6 (жидкий стул, не связан с инфекцией): 4 балла.

Кожные симптомы – проявления АтД (голова, шея, туловище): 3 балла, конечности + еще 3 балла.

Респираторные симптомы: 0 баллов.

Итог: 18 баллов.

При количестве баллов выше 10 состояние расценивается как аллергия к белкам коровьего молока. Терапия atopического дерматита включает не только местное лечение, но самое основное – это диетическая коррекция с исключением основных триггеров. Для детей раннего возраста белки коровьего молока являются наиболее частой причиной развития аллергических реакций – 83,6%, другие белки (яйца, пшеница и орехи) составили менее 10% [37]. В последних исследованиях показано, что сенсибилизация младенца возможна уже внутриутробно и при повторном контакте развивается atopический марш [38, 39]. Элиминационная диета является первым шагом в терапии пищевой аллергии. При условии грудного вскармливания маме назначается строгая элиминационная диета с исключением продуктов «золотой восьмерки». Детям на искусственном или смешанном вскармливании необходимо использовать формулы на основе глубокого гидролиза молочного белка [40, 41].

Учитывая данные анамнеза, отмечается, что ухудшение состояния спровоцировано активным употреблением в пищу матерью молочных продуктов, а объективный осмотр и оценка состояния кожных покровов подтверждают наличие atopического дерматита с сухой, гиперемизированной и эритематозной кожей с признаками мокнутия.

На основании собранных данных, а также учитывая семейный аллергологический анамнез был выставлен диагноз «L20.8. Atopический дерматит, распространенная форма, среднетяжелое течение, обострение». Пищевая аллергия (аллергия на белок коровьего молока).

Рекомендации: маме соблюдать гипоаллергенную диету с исключением «золотой восьмерки аллергенов» не менее 12 нед. с ведением дневника питания. Во время купания использовать воду температурой около 36 °C. Добавлять в воду эмоменты для купания не чаще 2–3 раз в неделю для уменьшения сухости и зуда. После купания мягко промокать кожу полотенцем, не растирая ее. Обеспечить комфортную температуру в помещении (20–22 °C) и достаточную влажность (50–60%) для предотвращения пересыхания кожи. Обрабатывать кожу ребенка эмоментами для atopической кожи сразу после купания, пока кожа еще влажная. Эмоментами следует пользоваться 2–4 раза в день. При выраженном зуде – антигистаминные препараты второго поколения.

При повторном осмотре через две недели мама стала жаловаться на гипогалактию, с ее слов, диету соблюдать она не может, самостоятельно перевела ребенка на смесь на основе частичного гидролиза белка «гипоаллергенная формула». Оценка физического развития показала, что за первые 1,5 мес. прибавка в массе и росте соответствовала физиологическим нормам. Вес 5450 г (+1600 г за 2 мес.), рост 58 см (+5 см за 2 мес.). Однако за последние 14 дней на фоне ухудшения общего состояния и отказа от груди прибавки в массе нет (+60 г).

На фоне использования местной терапии – состояние кожных покровов с незначительной положительной динамикой: границы воспаленных участков менее выраженные, сливаются с окружающей кожей, нет расчесов, уменьшилась экссудация, что свидетельствует о снижении активности воспаления. Отмечаются элементы гиперпигментации в местах ранее воспаленной кожи (рис. 5).

Новые эритематозные высыпания появились в пероральной области и на передней поверхности грудной клетки. Кожа на щеках эритематозная, сухая. Появление папул и пузырьков на передней поверхности грудной клетки (рис. 6).

● **Рисунок 5.** Кожные покровы после проведения топической терапии

● **Figure 5.** Appearance of skin after topical therapy



● **Рисунок 6.** Кожа на щеках и передней поверхности грудной клетки

● **Figure 6.** Skin on the cheeks and the front of the chest



- **Рисунок 7.** Кожа через 3 нед. применения лечебной смеси и эмолентов
- **Figure 7.** Skin after 3 weeks of using the medicinal mixture and emollients



Одна из самых частых ошибок – это назначение смеси ребенку с атопическим маршем на основе частично гидролизованного белка. Эта линейка смесей является профилактической и не должна использоваться в терапии детей с уже состоявшимся атопическим маршем. По данным исследований, четко доказано положительное влияние использования смесей на основе частично гидролизованного белка в питании детей с высоким риском атопии, но без клинических проявлений. Снижение риска развития атопического марша в группе детей, получавших смесь, снижался на 76% как для БА, так и для АтД [42]. Для детей с проявлениями АБКМ при отсутствии грудного вскармливания необходимо в составе комплексного лечения назначать диетотерапию с использованием смеси на основе глубокого гидролиза белка или на основе аминокислот. По данным последних исследований показано, что данные варианты формул имеют пептиды с толерогенным потенциалом. Это позволяет избежать иммунного воздействия крупных молекул белка и развития хронического воспаления, при этом развивая толерантность [43]. В исследовании GINI доказано, что семейный анамнез атопии увеличивает риски развития атопического дерматита у детей в 2 раза, а при использовании смесей на основе гидролиза белка коровьего молока позволяет нивелировать риски заболевания даже в возрасте 6 лет [44]. Десятилетний катамнез данной группы детей показал положительный эффект использования смеси на основе глубокого гидролиза молочного белка в отношении кумулятивной заболеваемости аллергическими заболеваниями, особенно атопическим дерматитом [45]. Пятнадцатилетний катамнез показал положительный эффект на сенсibilизацию и развитие атопического дерматита, бронхиальной астмы и аллергического ринита в группе детей, которые на первом году жизни получали смесь на основе глубокого гидролиза сывороточного белка. При этом физическое и психическое здоровье детей из этой группы соответствовало группе детей на грудном вскармливании [46].

Рекомендации: учитывая недостаточную прибавку в весе (60 г за 14 дней) и психологическое состояние

матери, умеренную гипогалактию и полный отказ матери кормить грудью, несмотря на повторные беседы, рекомендована диетотерапия лечебной смесью на основе высокогидролизованного белка.

Была рекомендована лечебная смесь NAN® Антиаллергия на основе высокого гидролиза белка молочной сыворотки. Также продолжить ежедневно обрабатывать кожу ребенка эмолентами 2–3 раза в день. Соблюдать оптимальный микроклимат в помещении.

NAN® Антиаллергия является лечебной формулой на основе белка молочной сыворотки с полноценным составом по аминокислотам, микроэлементам и жирам, в т. ч. полиненасыщенным жирным кислотам. Смесь содержит 99% пептидов с молекулярной массой менее 1200 Да, что выгодно отличает ее от некоторых других вариантов, представленных на рынке. При невозможности вскармливания грудью у детей с ПА использование смеси на основе высокого гидролиза сывороточного белка показывает темпы роста, прибавки массы, соответствующие детям на грудном вскармливании [47].

Через 6 нед. при контрольном осмотре баллы по шкале CoMiSS снизились до 8, что коррелирует с ранее представленными в литературе исследованиями [30].

На рис. 7 показано состояние кожи через 3 нед. использования смеси NAN® Антиаллергия и эмолентов. Первые 5 дней в терапии кожи использованы кремы, содержащие топический стероид, что позволило уменьшить воспаление и зуд кожи, улучшить самочувствие и сон. В весе за первые 3 нед. прибавка в массе 230 г. К 3 мес. прибавка в массе 820 г за 1 месяц, что соответствует физиологическим нормам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Не-IgE-опосредованная желудочно-кишечная пищевая аллергия представляет собой гетерогенную группу заболеваний и имеет потенциально угрожающий характер. Последние годы происходит углубленное изучение иммунологических механизмов, при которых формируется

патологический ответ на пищевые антигены без ведущей роли IgE, с вовлечением, в частности, активации тучных клеток и базофилов. В связи с этим не-IgE-опосредованная пищевая аллергия у младенцев остается предметом пристального внимания: ограниченная информативность рутинных аллергологических тестов (кожные пробы, специфические IgE) диктует необходимость опоры на строго стандартизированный клинико-анамнестический подход, элиминационно-провокационные пробы и заранее определенные, воспроизводимые критерии клинического ответа. Элиминационная диета с последующей контролируемой пищевой провокацией остается «золотым стандартом» верификации диагноза, однако использование провокационного теста влечет за собой очень высокие риски анафилактической реакции и должно проводиться в специализированных

медицинских учреждениях. Принципиально важно помнить, что как для IgE-опосредованной, так и для не-IgE-опосредованной пищевой аллергии необходимо начинать терапию со строгой элиминационной диеты с исключением причинно-значимых продуктов. Для стартовой диагностики удобно использовать тест-шкалу CoMiSS, что позволяет с высокой степенью достоверности разобраться в ситуации и начать использование элиминационной диеты в качестве диагностического теста. Широкое внедрение согласованных, основанных на доказательствах протоколов способно повысить качество медицинской помощи и снизить бремя болезни для пациентов и их семей.



Поступила / Received 10.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 04.09.2025

Принята в печать / Accepted 18.09.2025

Список литературы / References

- Brandwein M, Enten W, Sisscock R, Jackson H, Rogan T, Pitcock J, Krinkin E, Venter K. Rethinking the role of nutrition in preventing food allergy in infants: a review article. *Nutrients*. 2024;16(6):838. <https://doi.org/10.3390/nu16060838>.
- Hill DA, Grundmeier RU, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic esophagitis: 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>.
- Jutel M, Agache I, Zemelka-Wiacek M, Akdis M, Chivato T, Del Giacco S et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: adapted to current needs: EAAI position paper. *Allergy*. 2023;78:2851–2874. <https://doi.org/10.1111/all.178.11>.
- Maryniak NZ, Sancho AI, Hansen EB, Bøgh KL. Alternatives to Cow's Milk-Based Infant Formulas in the Prevention and Management of Cow's Milk Allergy. *Foods*. 2022;11(7):926. <https://doi.org/10.3390/foods11070926>.
- Govro GM, Bergeron K, Boulet LP. Probing alarmins – the role of alarmins and cytokines in asthma. *Allergy*. 2023;78(2):402–417. <https://doi.org/10.1111/all.15609>.
- Han H, Krempski JW, Nadeau K. Advances and new developments in the mechanisms of allergic inflammation. *Allergy*. 2020;75(12):3100–3111. <https://doi.org/10.1111/all.14632>.
- Jin J, Sunusi S, Lu H. Innate lymphoid cells group 2 (ILC2) play an important role in typical type 2 immune-mediated diseases and are an important therapeutic target. *J Int Med Res*. 2022;50(1):3000605211053156. <https://doi.org/10.1177/03000605211053156>.
- Morita H, Kubo T, Rueckert B, Ravindran A, Soyka MB, Rinaldi AO et al. Induction of human innate regulatory lymphoid cells from group 2 innate lymphoid cells by retinoic acid. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143(6):2190–2201.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.12.1018>.
- Zamanillo-Campos R, Coto Alonso L, Fuentes Martín MJ, Nevot Escusa P, Tejón Fernández M. Nutritional counseling for cow's milk protein allergy in infants from birth to 2 y of ages: Scoping review. *Nutrition*. 2022;98:111633. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2022.111633>.
- Moon TS, Befus AD, Kulka M. Mast cell mediators: their differential release and involved secretory pathways. *Front Immunol*. 2014;5:569. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00569>.
- Stone KD, Prussin K, Metcalf DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl.):S73–S80. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.017>.
- Valente M, Dolen J, van Dinter E, Vimeux L, Fallet M, Feuillet V, Figdor CG. Crosstalk between iNKT cells and CD8 T cells in the spleen requires the IL-4/CCL17 axis to generate short-lived effector cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019;116(51):25816–25827. <https://doi.org/10.1073/pnas.1913491116>.
- Fahey JW. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57–65. <https://doi.org/10.1038/nri3786>.
- Abdelaziz MH, Wang H, Cheng J, Xu H. Th2 cells as an intermediate for the differentiation of naive T cells into Th9 cells associated with Smad3/Smad4 and IRF4 signaling pathways. *Exp Ther Med*. 2020;19(3):1947–1954. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8420>.
- Bochner BS. Systemic activation of basophils and eosinophils: markers and consequences. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl.):S292–S302. <https://doi.org/10.1067/mai.2000.110164>.
- Valent P, Klion AD, Roufoss F, Simon D, Metzgeroth G, Leiferman KM et al. Proposed refined diagnostic criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. *Allergy*. 2023;78(1):47–59. <https://doi.org/10.1111/all.15544>.
- Eguiluz-Gracia I, Tay TR, Hew M, Escribese MM, Barber D, O'Hehir RE, Torres MJ. Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2018;73(12):2290–2305. <https://doi.org/10.1111/all.13628>.
- Akdis KA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the rise of allergies, autoimmune diseases, and other chronic illnesses? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739–751. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00538-7>.
- Akdis M, Aab A, Altunbulakli S, Azkur K, Costa RA, Kramer R et al. Interleukins (IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β , and TNF- α : receptors, functions, and role in disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):984–1010. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.06.033>.
- Celebi Sezen Z, Sevherdas L, Nadeau K, Akdis M, Akdis KA. Environmental factors and epithelial barrier dysfunction. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(6):1517–1528. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.024>.
- Burbank AJ, Sood AK, Kesich MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental factors influencing the development of allergy and asthma in early life. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(1):1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.010>.
- Sbihi H, Boutin RK, Cutler S, Suen M, Finlay BB, Turvey SE. Looking to the future: how early life environmental exposures shape the gut microbiome and influence the development of asthma and allergic diseases. *Allergy*. 2019;74(11):2103–2115. <https://doi.org/10.1111/all.13812>.
- Berni Canani R, De Filippis F, Nocerino R, Paparo L, Di Scala C, Cosenza L et al. Gut microbiota composition and butyrate production in children with non-IgE-mediated cow's milk allergy. *Sci Rep*. 2018;8(1):12500. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30428-3>.
- Al-Yedeh M, Sarhan L, Alshrouf MA, Said Y. Perspectives on the study of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children: a review of current evidence and recommendations. *J Asthma Allergy*. 2023:279–291. <https://doi.org/10.2147/JAA.S284825>.
- Uncoglu A, Aydogan M, Simsek IE, Cöğür MT, Ucak K, Acar HS. Prospective evaluation of clinical characteristics and response to elimination diet in food protein-induced allergic proctocolitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(1):206–214.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.048>.
- Ravelli A, Villanacci V, Chiappa S, Bolognini S, Manenti S, Fuoti M. Protein-induced proctocolitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2605–2612. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02035.x>.
- Tam JS. Food protein-induced proctocolitis and enteropathy. *J Food Allergy*. 2020;2(1):55–58. <https://doi.org/10.2500/jfa.2020.2.200017>.
- Caubet JC, Szajewska H, Shamir R, Nowak-Węgrzyn A. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(1):6–17. <https://doi.org/10.1111/pai.12659>.
- Prattico K, Mule P, Ben-Shoshan M. Systematic review of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(6):567–575. <https://doi.org/10.1159/000529138>.
- Celik MN, Keksal E, Tereje SP, Köken G, Karagöl HIE, Bakirtas A. Evaluation of the efficacy of an elimination diet in infants with CMP-induced allergic proctocolitis using CoMiSS. *Pediatr Res*. 2025. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04117-7>.
- Bajerova K, Salvatore S, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R et al. The Cow's Milk-Related Symptom Score (CoMiSS™): A Useful Awareness Tool. *Nutrients*. 2022;14(10):2059. <https://doi.org/10.3390/nu14102059>.
- Vandenplas Y, Brough HA, Fiocchi A, Miqdady M, Munasir Z, Salvatore S et al. Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy. *J Asthma Allergy*. 2021;14:1243–1256. <https://doi.org/10.2147/JAA.S276992>.

33. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al.; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):76–86. <https://doi.org/10.1111/all.12333>.
34. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. *Acta Paediatr*. 2015;104(4):334–339. <https://doi.org/10.1111/apa.12902>.
35. Vandenplas Y, Bajero A, Dupont C, Eigenmann P, Kuitunen M, Meyer R et al. The Cow's Milk Related Symptom Score: The 2022 Update. *Nutrients*. 2022;14(13):2682. <https://doi.org/10.3390/nu14132682>.
36. Miceli Sopo S, Arena R, Greco M, Bergamini M, Monaco S. Constipation and cow's milk allergy: a literature review. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(1):40–45. <https://doi.org/10.1159/000362365>.
37. Vassilopoulou E, Feketea G, Konstantinou GN, Zekas Xypolias D, Valianatou M, Petrodimitropoulou M et al. Food Protein-Induced Allergic Proctocolitis: The Effect of Maternal Diet During Pregnancy and Breastfeeding in a Mediterranean Population. *Front Nutr*. 2022;9:843437. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.843437>.
38. Lifshitz CH, Hawkins HK, Guerra S, Bird N. Anaphylactic shock due to hypersensitivity to cow's milk proteins in breastfed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988;7:141–144. <https://doi.org/10.1097/00005176-198801000-00026>.
39. Koukou Z, Papadopoulou E, Panteris E, Papadopoulou S, Skordou A, Karamaliki M, Diamanti E. The Effect of Breastfeeding on Food Allergies in Newborns and Infants. *Children*. 2023;10(6):1046. <https://doi.org/10.3390/children10061046>.
40. Jankiewicz M, Ahmed F, Bajero A, Carvajal Roca ME, Dupont C, Huysentruyt K et al. Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) values in presumed healthy European infants aged 6–12 months: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2024;183(2):707–713. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-05334-0>.
41. Fiocchi A, Bonianni A, Brozek J, Ebisawa M, Schünemann H; WAO DRACMA Guideline Development Group. The World Allergy Organization (WAO) updates the DRACMA guidelines for cow's milk allergy – I – Outline and definitions. *World Allergy Organ J*. 2022;15(1):100609. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2021.100609>.
42. Nicolaou N, Pancheva R, Karaglan E, Sekidou M, Marinova-Achkar M, Popova S et al. Effect of dietary intervention with a partially hydrolyzed whey formula on the risk of developing cow's milk protein allergy and atopic dermatitis in high-risk infants during the first 6 months of life: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial, the Allergy Reduction Trial (A.R.T.). *Front Nutr*. 2022;9:863599. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.863599>.
43. Gouw JW, Jo J, Meulenbroek LAPM, Heijer TS, Kremer E, Sandalova E et al. Identification of peptides with tolerogenic potential in hydrolyzed whey-based infant formula. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(10):1345–1353. <https://doi.org/10.1111/cea.13223>.
44. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Link E, Heinrich J, Koletzko S et al. The German Infant Nutritional Intervention Study (GINI) for the preventive effect of hydrolyzed infant formulas in infants at high risk for allergic diseases. Design and selected results. *Allergol Select*. 2017;1(1):28–38. <https://doi.org/10.5414/ALX01462E>.
45. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Krämer U, Hoffmann B, Link E, Beckmann C et al.; GINIplus study group. Allergies in high-risk schoolchildren after early intervention with cow's milk protein hydrolysates: 10-year results from the German Infant Nutritional Intervention (GINI) study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1565–1573. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.01.006>.
46. Von Berg A, Filipiak-Pittroff B, Schulz H, Hoffmann U, Link E, Sußmann M et al.; GINI plus study group. Allergic manifestation 15 years after early intervention with hydrolyzed formulas – the GINI Study. *Allergy*. 2016;71(2):210–219. <https://doi.org/10.1111/all.12790>.
47. Fields D, Cherkis L, Sun S, Storm H, Saavedra J, Sorensen R. A randomized controlled trial evaluating the growth of infants fed 100% hydrolyzed whey formula versus infants fed hydrolyzed casein formula. *Glob Pediatr Health*. 2016;3:2333794X16636613. <https://doi.org/10.1177/2333794X16636613>.

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:

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; berezhnaya-irina26@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; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; zakharova-gmaro@yandex.ru

Оробинская Яна Владимировна, ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 123242, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; врач-педиатр, Химкинская клиническая больница, поликлиника «Мама и малыш»; 141400, Россия, Московская обл., Химки, ул. Родионова, д. 1; yanashbook@mail.ru

Дмитриева Диана Кирилловна, аспирант кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dmitrievadi@mail.ru

Information about the authors:

Irina B. Berezhnaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Gastroenterologist, Bashlyayeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; berezhnaya-irina26@yandex.ru

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kafedra25@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; Pediatrician, Khimki Clinical Hospital, Mother and Baby Outpatient Clinic; 1, Rodionov St., Khimki, Moscow Region, 141400, Russia; yanashbook@mail.ru

Diana K. Dmitrieva, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Acad. G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dmitrievadi@mail.ru

Рекуррентные респираторные инфекции – современные возможности педиатра

Э.Э. Локшина^{1,2✉}, elokshina@yandex.ru, О.В. Зайцева^{1,2}, С.А. Власова¹, С.В. Зайцева^{1,3}, Н.А. Савицкая², Т.Ю. Беляева², А.В. Куликов⁴

¹ Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

² Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Матросская тишина, д. 12А

³ Федеральный научно-клинический центр детей и подростков; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Частые острые респираторные инфекции у ребенка являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой как отдельно взятой семьи, так и государства в целом. Определение причин, эффективных алгоритмов наблюдения и лечения пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей имеет решающее значение для разработки государственных комплексных стратегий профилактики и контроля, а также для более эффективного распределения и использования ресурсов здравоохранения.

Число эпизодов острой респираторной инфекции в течение года может различаться у детей в зависимости от возраста, климатической зоны, социализации ребенка и многих других факторов. Детей, подверженных рекуррентным (повторным) случаям острых респираторных инфекций, в нашей стране раньше называли «часто болеющие дети». Под маской «часто болеющего ребенка» или ребенка с рекуррентными респираторными инфекциями, как называют такого пациента в настоящее время, могут скрываться аллергические заболевания, иммунодефицитные состояния, персистирующие оппортунистические инфекции, функциональные нарушения пищеварения, хронические заболевания лор-органов и некоторые другие проблемы. Врач-педиатр должен выявить истинную причину частых эпизодов острых респираторных инфекций у такого ребенка, т. к. это позволит определить тактику его наблюдения, алгоритм диагностического обследования и оптимизировать при необходимости способы терапии. Крайне важно в педиатрической практике у детей с рекуррентными инфекциями адекватно подходить к лечению каждого эпизода респираторной инфекции, используя современные возможности противовирусной терапии, в том числе препаратов на основе комбинации иммуноглобулина человека нормального и рекомбинантного интерферона α -2b.

Ключевые слова: рекуррентные респираторные инфекции, дети, острые респираторные инфекции, интерферон, смесь иммуноглобулина человека нормального и рекомбинантного интерферона α -2b

Для цитирования: Локшина ЭЭ, Зайцева ОВ, Власова СА, Зайцева СВ, Савицкая НА, Беляева ТЮ, Куликов АВ. Рекуррентные респираторные инфекции – современные возможности педиатра. *Медицинский совет*. 2025;19(19):248–254. <https://doi.org/10.21518/ms2025-488>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Recurrent respiratory infections – modern possibilities of a pediatrician

Evelina E. Lokshina^{1,2✉}, elokshina@yandex.ru, Olga V. Zaytseva^{1,2}, Svetlana A. Vlasova¹, Svetlana V. Zaytseva^{1,3}, Natalia A. Savitskaya², Tatiana Yu. Belyaeva², Andrey V. Kulikov⁴

¹ Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

² Children's State Hospital of St Vladimir; 12A, Matrosskaya tishina St., Moscow, 107014, Russia

³ Federal Scientific Clinical Center for Children and Adolescents; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Frequent acute respiratory infections in children are not only a medical problem but also a socioeconomic one for both individual families and the country as a whole. Identifying the causes and effective monitoring and treatment algorithms for patients with upper respiratory infections is crucial for developing comprehensive national prevention and control strategies, as well as for more efficient allocation and use of healthcare resources. The number of episodes of acute respiratory infection during the year may vary in children depending on age, climate zone, socialization of the child and many other factors. Children susceptible to recurrent (repeated) cases of acute respiratory infections were previously called “frequently ill children” in our country. Allergies, immunodeficiencies, persistent opportunistic infections, functional digestive disorders, chronic diseases of the ENT organs and some other problems may be hidden under the guise of a “frequently ill child” or a child with recurrent respiratory infections, as such a patient is called today. A pediatrician must identify the true cause of frequent episodes of acute respiratory infections in such a child, as this will allow determining the tactics of his observation, the algorithm of diagnostic

examination and, if necessary, optimizing the methods of therapy. It is extremely important in children with recurrent infections to adequately approach the treatment of each episode of respiratory infection, using modern possibilities of antiviral therapy, including drugs based on a combination of normal human immunoglobulin and recombinant interferon α -2b.

Keywords: recurrent respiratory infections, children, acute respiratory infections, interferon, mixture of normal human immunoglobulin and recombinant interferon α -2b

For citation: Lokshina EE, Zaytseva OV, Vlasova SA, Zaytseva SV, Savitskaya NA, Belyaeva TYu, Kulikov AV. Recurrent respiratory infections – modern possibilities of a pediatrician. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):248–254. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-488>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ), и прежде всего инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП), являются распространенными заболеваниями во всем мире, в том числе и в нашей стране. Частые ОРИ у ребенка являются не только медицинской, но и социально-экономической проблемой как отдельно взятой семьи, так и государства в целом. Определение причин, эффективных алгоритмов наблюдения и лечения пациентов с ИВДП имеет решающее значение для разработки государственных комплексных стратегий профилактики и контроля, а также для более эффективного распределения и использования ресурсов здравоохранения.

Недавно были опубликованы результаты исследования «Глобальное бремя болезней» 2021 (The Global Burden of Disease 2021 study), в рамках которого была проведена оценка влияния ИВДП на качество жизни пациентов в 21 географическом регионе, 204 странах и территориях с 1990 по 2021 г. [1]. Исследователями были проанализированы данные о стандартизованных по возрасту показателях заболеваемости (ASIR – age-standardized incidence rates), распространенности (ASPR – age-standardized prevalence rates) и смертности (ASMR – age-standardized mortality rates), годах жизни с поправкой на инвалидность (DALY – disability-adjusted life-years) по всему миру. В результате исследования было установлено, что с 1990 по 2021 г. наблюдалось значительное снижение глобального индекса смертности и стандартизованного по возрасту показателя DALY. Выявлено, что показатели заболеваемости, распространенности и смертности, годы жизни с поправкой на инвалидность были высокими прежде всего у людей пожилого возраста, а также у детей в возрасте до 5 лет. Важна прогностическая значимость данного исследования. Так, определено, что стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и распространенности ИВДП будут демонстрировать тенденцию к росту с 2022 по 2050 г., в то время как смертность и стандартизованный по возрасту показатель DALY будут снижаться [2].

Проблема острых респираторных инфекций остается актуальной и для нашей страны. В 2023 г. в России были зарегистрированы 34,7 млн эпизодов ОРИ, при этом у детей они встречались в 4 раза чаще, чем у взрослого населения. Заболеваемость ИВДП у детей до 14 лет зафиксирована на уровне 64 213,01 на 100 тыс. населения и самые высокие показатели отмечены у детей до

2 лет (94 422,7 на 100 тыс. населения). Особо стоит отметить, что ОРИ составляют наиболее значимый экономический ущерб среди всех инфекционных заболеваний (823 609 160 рублей)¹.

ОСОБЕННОСТИ РЕКУРРЕНТНЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

С пациентами с рекуррентными респираторными инфекциями (РРИ) регулярно в своей практической деятельности сталкиваются не только педиатры, врачи общей практики, пульмонологи, аллергологи-иммунологи, но и другие специалисты. Причины повторных эпизодов респираторной инфекции могут быть различными, и не всегда они связаны с поражением респираторного тракта. Поэтому проблему РРИ считают мультидисциплинарной, требующей внимания как врачей-педиатров, так и других специалистов. Врачам важно выявить тревожные симптомы, так называемые «красные флаги», для верификации диагноза и определения тактики наблюдения таких пациентов.

Выделение группы детей с РРИ является непростой задачей. Количество эпизодов ОРИ в течение года может различаться у детей в зависимости от возраста, климатической зоны, социализации ребенка и многих других факторов.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), дети раннего возраста могут переносить до 8 эпизодов ОРИ в год. В случае если ребенок болеет более 8 раз в год, то его следует отнести к группе детей с РРИ. Согласно данным российских исследований, среди дошкольников детей с РРИ около 50%, детей младшего школьного возраста – 15%, а подростков – 10% [3–5]. Международные исследования свидетельствуют, что примерно 10–15% детей переносят РРИ, что составляет около 1/3 всех случаев, обращающихся в учреждения первичной педиатрической помощи, и от 8 до 18% госпитализаций, связанных с респираторными инфекциями. Дошкольники особенно восприимчивы, у них частота возникновения ОРИ составляет от 6 до 10 в течение года [6].

В настоящее время не существует глобального общемирового консенсуса относительно диагностических критериев выделения детей в группу РРИ. К РРИ относятся как рецидивирующие ИВДП, так и рецидивирующие инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП).

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году» Режим доступа: https://www.rosпотреbnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779.

Ряд экспертов выделяют следующие критерии РРИ – более 6 эпизодов ИВДП в течение года или 1 и более ежемесячных эпизодов ИВДП в период с октября по февраль и более 3 ИНДП [7].

Консенсус специалистов Итальянских медицинских ассоциаций в 2021 г. предложил согласованные критерии определения пациентов с РРИ, которые могут меняться в зависимости от возраста пациентов и этажа поражения респираторного тракта. Большинство исследователей склонны определять респираторные инфекции нижних дыхательных путей у детей как 8 или более зарегистрированных респираторных инфекций в год у детей младше 3 лет и 6 или более эпизодов у детей старше 3 лет. Так, РРИ для детей от 1 до 3 лет – это ≥ 6 острых респираторных инфекций (1 из которых может быть пневмонией, в т.ч. тяжелой) в течение года или 2 эпизода нетяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими и/или рентгенологическими критериями в течение года; для детей от 3 до 6 лет – ≥ 5 респираторных инфекций (1 из которых может быть пневмонией, в т.ч. тяжелой) в течение года или 2 эпизода нетяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими и/или рентгенологическими критериями в течение года; для детей от 6 до 12 лет – ≥ 3 острых респираторных инфекций (1 из которых может быть пневмонией, в т.ч. тяжелой) в течение года или 2 эпизода нетяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими и/или рентгенологическими критериями в течение года. Кроме того, при определении РРИ можно ориентироваться как на частоту, так и на уровень поражения респираторного тракта – более 3 эпизодов острого тонзиллофарингита в течение года, более 3 эпизодов острого среднего отита за 6 мес. или более 4 в течение года, ≥ 2 эпизодов тяжелой пневмонии, подтвержденных клиническими критериями и/или рентгенологически в течение года, а также более 4 случаев острого синусита в течение года [8].

Согласно Китайскому консенсусу, ребенка относят к группе с рецидивирующей инфекцией верхних дыхательных путей при наличии 7 или более эпизодов ИВДП в год у детей в возрасте от 0 до 2 лет, 6 или более у детей в возрасте от 3 до 5 лет, 5 или более у детей в возрасте от 5 до 14 лет. Рецидивирующую ИНДП, включая трахеобронхит и пневмонию, определяют при наличии 2 или более эпизодов ИНДП в год, при этом интервал между двумя эпизодами должен быть более 7 дней [9].

В России книга В.Ю. Альбицкого и А.А. Баранова «Часто болеющие дети. Клинические и социальные аспекты. Пути оздоровления» 1986 г. стала одной из первых отечественных работ, посвященных часто болеющим детям. В ней впервые были определены критерии выделения детей в данную группу, было отмечено, что необходимо учитывать не только частоту эпизодов ОРВИ в различные возрастные периоды, но и тяжесть эпизодов заболевания.

Социальное значение РРИ велико. Они способны приводить к частым посещениям и вызову врача на дом, функциональным нарушениям различных органов и систем, формированию хронических заболеваний респираторного тракта и лор-органов, нерациональному применению антибактериальных и жаропонижающих препаратов, полипрагмазии, способствовать более тяжелому течению

и обострениям аллергических заболеваний, пропускам детских дошкольных учреждений (ДДУ) и школы, нарушать социальную адаптацию детей [10, 11]. Установлено, что РРИ у детей повышают риск повреждения легких и развития ХОБЛ в более позднем возрасте [12, 13], исследования подтверждают снижение функции легких (ОФВ1, ФЖЕЛ) у детей и взрослых с анамнезом ранних детских ИНДП [14].

ДИАГНОСТИКА

К факторам, способствующим рецидивирующим респираторным инфекциям, можно отнести ранний переход на искусственное вскармливание, преждевременное начало социализации (посещение ДДУ и групп по развитию, торговых центров), курение членов семьи (традиционное табакокурение и электронное), нерациональное питание, неблагоприятные факторы внешней среды, сырое помещение для проживания и другие.

Для того чтобы решить проблему повторных респираторных инфекций, необходимо прежде всего понять, что явилось причиной данного состояния.

Современное клиническое обследование детей с РРИ направлено на выявление фоновых заболеваний и факторов риска, таких как аллергический ринит, астма, хронические заболевания легких и иммунологические нарушения [15, 16]. Низкая масса тела при рождении на момент гестации остается основной причиной смертности от ИВДП [2].

Необходимо отметить, что РРИ у большей части детей являются следствием отсутствия иммунологической памяти перенесенных ранее инфекций. Именно в процессе заболевания ребенок вырабатывает защитные антитела и клетки памяти, которые помогут ему не заболеть при повторном контакте с патогеном. Данные пациенты могут болеть часто, но их заболевание протекает не тяжело и без осложнений. В большинстве случаев все симптомы купируются в течение 7–10 дней. Эта группа детей не требует большого объема дополнительных обследований и лекарственных препаратов. Важно, чтобы врач доходчиво объяснил причины частых ОРВИ родителям этих пациентов и рекомендовал различные реабилитационные мероприятия, в том числе закаливание, и обязательное выполнение санитарно-гигиенических норм.

Однако существуют и другие пациенты, у которых ОРВИ протекают длительно, нередко тяжело и приводят к осложнениям со стороны нижних дыхательных путей. Поэтому у детей с РРИ важно замечать тревожные симптомы, которые могут быть проявлением ряда серьезных заболеваний, таких как муковисцидоз, первичная цилиарная дискинезия, иммунодефицит, туберкулез, синдром аспирации, трахеобронхомаляция, бронхоэктазы, интерстициальное заболевание легких, синдром кашля верхних дыхательных путей, бронхиальная астма, хронические заболевания лор-органов, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, оппортунистические инфекции и некоторые другие. К таким симптомам прежде всего относят боль в груди, одышку в покое и при физической нагрузке, тахипноэ, кровохарканье, отсутствие прибавки массы тела,

трудности при кормлении, в том числе поперхивание и рвоту, гипоксию, неврологические нарушения, признаки респираторного дистресс-синдрома, симптом барабанных палочек, деформацию грудной стенки, крепитацию и свистящие хрипы при аускультации и некоторые другие [17].

При обследовании детей с РПИ, имеющих тревожные симптомы, прежде всего необходимо оценить факторы риска повторных респираторных инфекций, провести общеклиническое обследование (клинический анализ крови, клинический анализ мочи). При подозрении на иммунодефицитное состояние определить уровни общих иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM), обследовать на оппортунистические инфекции. При наличии показаний в план обследования включить инструментальные методы исследования (рентгенологические, ультразвуковые). Для исключения очагов хронической инфекции показана консультация врача-оториноларинголога. В зависимости от данных анамнеза, тяжести клинических проявлений, алгоритм диагностического поиска у ребенка с РПИ может быть расширен. Тактика зависит от клинической картины и данных обследования у конкретного пациента.

Консенсус итальянских специалистов предлагает на первом этапе обследования ребенка с РПИ определить уровни общих иммуноглобулинов и оценить клинический анализ крови, на втором этапе произвести оценку субклассов IgG, уровня витамина Д, антительного ответа на вакцины, результатов рентгенографии органов грудной клетки и потовой пробы. При наличии существенных изменений в анализе крови и уровнях иммуноглобулинов, и антительном ответе на вакцинацию показана консультация иммунолога для дополнительного обследования. При наличии РПИ определенной области (тонзиллофарингиты, отиты, синуситы, пневмонии) показана консультация врача-специалиста (оториноларинголог, пульмонолог) [8].

ТЕРАПИЯ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Что касается лечения отдельных эпизодов ОРИ, необходимо проводить рациональное назначение медикаментозных препаратов при каждом эпизоде респираторной инфекции.

Установлено, что 90% ОРИ обусловлены различными вирусами. Различные респираторные вирусы поражают дыхательные пути человека, вызывая широкие клинические проявления – от легкого поражения верхних дыхательных путей до угрожающего жизни острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Как продемонстрировала пандемия SARS-CoV-2, клиническая картина не всегда легко предсказуема из-за комбинированного воздействия прямого вирусного и косвенного, специфичного для пациента иммуноопосредованного повреждения [18].

Необходимо помнить, что противовирусный иммунитет ребенка отличается от иммунитета взрослого человека физиологической незрелостью и имеет свои особенности. В период новорожденности и грудного возраста ребенка надежно защищают материнские антитела, но уже к 6 мес. организм ребенка начинает продуцировать

собственные иммуноглобулины классов IgM и IgG. В раннем и младшем детском возрасте организм ребенка становится способен к активной продукции IgG, параллельно происходит процесс перестройки гемопоэза, созревания лимфоцитов и формирования местного иммунитета слизистых оболочек, что создает предпосылки к реализации аллергических реакций (аутоиммунная патология, атопия). В школьном возрасте идет активное созревание механизмов адаптивного иммунитета, завершается перестройка гемопоэза. Анатомо-физиологической незрелостью иммунной системы объясняется высокая восприимчивость детей младшего возраста к инфекционным агентам [19].

В терапии острых респираторных заболеваний перспективным остается применение иммунобиологических препаратов, которые позитивно влияют на специфические механизмы, не только возникающие в ответ на инфекционные агенты, но и обладающие противовирусным и иммуномодулирующим действиями. С учетом частоты распространения вирусных инфекций, возможности затяжного течения и возникновения бактериальных осложнений у детей одним из перспективных направлений в терапии следует признать использование готовых лекарственных форм человеческого рекомбинантного альфа-2b-интерферона (ИФН), обладающего противовирусным, антибактериальным, иммуномодулирующим и антипролиферативным эффектами.

Образование и действие интерферонов составляют важнейший механизм врожденного иммунитета, играя одну из главных ролей в провоспалительном и противовоспалительном каскаде цитокинов. Интерфероны действуют не прямо на геном клетки, а через клеточные мембраны – дистанционно через каскад вторичных мессенджеров. Образующийся в инфицированных клетках ИФН не спасает их от апоптоза, но предохраняет окружающие здоровые клетки от вирусной инфекции [20].

Одним из клинических проявлений недостаточности иммунного ответа при ОРИ являются вторичные бактериальные осложнения, что обосновывает применение лекарственных средств, сочетающих антивирусные, антибактериальные и антиоксидантные антитела, принадлежащие к различным классам иммуноглобулинов [21, 22].

Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП) содержит три основных класса иммуноглобулина человека – G, M и A, выделенных из плазмы или сыворотки крови человека, проверенных на отсутствие антител к вирусам иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2, гепатита В и С и поверхностного антигена вируса гепатита В. Концентрация IgG в КИП достигает 50%, IgM и IgA – 15–25%, что соответствует естественному распределению этих иммуноглобулинов в материнском грудном молоке. КИП содержит высокоспецифические антитела к широкому спектру вирусов и бактерий, в том числе таких, как герпесвирусы, цитомегаловирусы, ротавирусы, хламидии, стафилококки, энтеробактерии, микоплазма и другие патогенные микроорганизмы [23].

Подобный состав препарата способствует более быстрому устранению симптомов заболевания, связанных с развитием инфекционного процесса, и ускорению синтеза на слизистых оболочках молекул секреторного иммуноглобулина класса А (sIgA). Кроме того, лекарственная

форма (суппозитории) позволяет успешно применять комбинацию ИФН альфа-2b и КИП при лечении пациентов разного возраста и функционального состояния, начиная с первого месяца жизни, что особенно актуально на фоне таких клинических проявлений интоксикационного синдрома, как тошнота, рвота, отказ от приема пищи на фоне выраженного повышения температуры тела [24].

В исследованиях, проведенных под руководством профессора Л.В. Феклисовой, была продемонстрирована клинико-лабораторная эффективность препарата на основе человеческого рекомбинантного альфа-2b-интерферона у детей с острой респираторной инфекцией, хорошая переносимость и отсутствие нежелательных явлений (НЯ), разработаны дифференцированные схемы назначения комбинации ИФН альфа-2b и КИП в зависимости от коморбидного состояния, этиологии и топика поражения [25].

А.М. Закирова и др. проанализировали эффективность системного применения комбинированного лекарственного средства, содержащего ИФН альфа-2b и КИП у 103 детей в возрасте от 2 до 12 лет часто и длительно болеющих респираторными заболеваниями. Введение препарата в ранние сроки заболевания способствовало более быстрой ликвидации симптомов (интоксикация, лихорадка, кашель), нормализации гематологических и показателей иммунного статуса [26].

Недавнее открытое многоцентровое неинтервенционное наблюдательное проспективное исследование влияния препарата на основе человеческого рекомбинантного альфа-2b-интерферона на качество жизни детей с острыми респираторными вирусными инфекциями в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики, проведенного под руководством академика А.В. Горелова, продемонстрировало его хорошую эффективность и безопасность [24]. В многоцентровое наблюдательное клиническое исследование (19 центров в РФ) были включены 855 детей в возрасте от 0 до 7 лет ($3,5 \pm 1,7$ года), преобладали мальчики (460, 53,8%). Пациенты были распределены на 2 группы: основную ($n = 656$), где дети в течение 7 дней получали комбинацию ИФН альфа-2b и КИП (ректальные суппозитории) дополнительно к стандартной симптоматической терапии, и контрольную ($n = 199$). Детей осматривали при поступлении, на 3–5-й и 6–8-й день от начала лечения; через 1 и 3 мес. после окончания курса терапии. Выраженность основных клинических симптомов оценивали по 10-балльной системе. Исходные общий уровень дискомфорта, а также степень выраженности 11 основных симптомов ОРИ были сопоставимы в обеих группах, и к окончанию курса лечения достоверно улучшились. На 3–5-й день от начала лечения у пациентов, получавших исследуемый препарат, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение по всем ведущим проявлениям ОРИ, тогда как в группе контроля было

зарегистрировано улучшение только по 8 симптомам из 11. Бактериальные осложнения ОРИ в основной группе развивались в 2 раза реже, различия были статистически значимыми ($p = 0,026$) по критерию χ^2 . Повторные ОРИ в течение 3 мес. наблюдения достоверно ($p < 0,05$) чаще возникали у детей, не получавших дополнительно комбинацию ИФН альфа-2b и КИП (47,5 против 20,3%). НЯ были зафиксированы у 2 пациентов, ни одно из них не было классифицировано как связанное с применением исследуемого препарата; серьезные НЯ отсутствовали в течение всего периода наблюдения [24]. Таким образом, эффективность и безопасность комбинации ИФН альфа-2b и КИП позволяют рекомендовать его как важное дополнение к стандартной терапии при лечении ОРИ у детей, особенно из группы детей с РРИ.

Необходимость предотвращения рецидивов, вызванных инфекцией, повсеместное возникновение устойчивости к антибиотикам, отсутствие новых антимикробных препаратов и нынешний страх перед новыми пандемиями открывают путь к новым терапевтическим стратегиям. Перспективны в этом направлении – биотики (пробиотики, пребиотики, синбиотики, постбиотики), бактериальные лизаты, витамины, вакцинация, модификация факторов риска и др. [8, 27–29].

Снижению заболеваемости ОРИ у детей раннего возраста и из групп риска способствуют устранение воздействия пассивного курения и загрязняющих веществ, регулярное мытье рук, а также вакцинация против гриппа, пневмококковой и Hib-инфекции, которая позволяет предотвратить развитие данных инфекций и уменьшить частоту тяжелых и осложненных форм заболеваний [8, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы должны понимать, что дети с РРИ являются очень разнородной группой. Задача врача-педиатра и врачей-специалистов, наблюдающих таких детей, верифицировать причину и установить окончательный диагноз, после чего определиться с объемом диагностического обследования и лечебной тактикой. Кроме того, важно проводить реабилитационные мероприятия между эпизодами респираторной инфекции и рациональное лечение каждого эпизода ОРИ. Проведенные исследования демонстрируют, что применение комбинированного препарата, содержащего не только ИФН α -2b, но и антитела в лекарственной форме ректальных суппозиториях, способствует снижению частоты возникновения повторных заболеваний и степени их выраженности у детей с РРИ, могут быть назначены с раннего возраста.



Поступила / Received 18.09.2025
Поступила после рецензирования / Revised 06.10.2025
Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Список литературы / References

1. Zhang SX, Liu YJ, Tan EL, Yang GB, Wang Y, Hu XJ et al. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections, 1990–2021: Findings from the Global Burden of Disease study 2021. *Sci One Health*. 2024;3:100084. <https://doi.org/10.1016/j.soh.2024.100084>.
2. GBD 2021 Upper Respiratory Infections Otitis Media Collaborators. Global, regional, and national burden of upper respiratory infections and otitis media, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):36–51. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00430-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00430-4).

3. Косенко ИМ. Рекуррентные респираторные инфекции у детей: современные подходы к рациональной фармакотерапии. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2018;(1):51–56. Режим доступа: https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/rekurrentnye-respiratornye-infektsii-u-detey-sovremennye-podkhody-k-ratsionalnoy-farmakoterapii/.
- Kosenko IM. Recurrent respiratory infections in children: modern approaches to rational pharmacotherapy. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2018;(1):51–56. (In Russ.) Available at: https://omnidocctor.ru/library/izdaniya-dlya-vrachey/pediatriya-consilium-medicum/ped2018/ped2018_1/rekurrentnye-respiratornye-infektsii-u-detey-sovremennye-podkhody-k-ratsionalnoy-farmakoterapii/.
4. Заплатников АЛ, Гирина АА, Локшина ЭЭ, Леписева ИВ, Майкова ИД, Кузнецова ОА и др. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский совет*. 2018;(17):206–212.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Lokshina EE, Lepiseva IV, Maikova ID, Kuznetsova OA et al. Frequently ill children: has everything been resolved? *Meditsinskiy Sovet*. 2018;(17):206–215. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-17-206-214>.
5. Зайцева ОВ, Локшина ЭЭ. *Рекуррентные респираторные заболевания у детей*. М.; 2015. 72 с.
6. Pasternak G, Lewandowicz-Uszyńska A, Królak-Olejnik B. Recurrent respiratory tract infections in children. *Pol Merkuriusz Lekarski*. 2020;49(286):260–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32827422/>.
7. de Martino M, Ballotti S. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(18):13–18. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2007.00625.x>.
8. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R et al. Prevention of recurrent respiratory infections. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):211. <https://doi.org/10.1186/s13052-021-01150-0>.
9. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J et al. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatr Res*. 2021;90(1):223–231. <https://doi.org/10.1038/s41390-020-01233-4>.
10. Ciprandi G, La Mantia I, Damiani V, Passali D. Local Bacteriotherapy – a promising preventive tool in recurrent respiratory infections. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(11):1047–1052. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1833720>.
11. Жукова ЛИ. Рекуррентные респираторные инфекции у детей (дифференциальная диагностика, реабилитация). *Охрана материнства и детства*. 2024;1(43):81–82. Режим доступа: <https://elibrary.ru/aepupx>.
- Zhukova LI. Recurrent respiratory infections in children (differential diagnostics, rehabilitation). *Okhrana Materinstva i Detstva*. 2024;1(43):81–82. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/aepupx>.
12. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med*. 2022;10(5):497–511. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00506-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00506-3).
13. Ozkan H, Atlihan F, Genel F, Targan S, Gunvar T. IgA and/or IgG subclass deficiency in children with recurrent respiratory infections and its relationship with chronic pulmonary damage. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15(1):69–74. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864886/>.
14. Collaro AJ, McElrea MS, Marchant JM, Chatfield MD, Sondergeld P, Perret JL et al. The effect of early childhood respiratory infections and pneumonia on lifelong lung function: a systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(6):429–440. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(23\)00030-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(23)00030-5).
15. Schaad UB, Esposito S, Razi CH. Diagnosis and management of recurrent respiratory tract infections in children: a practical guide. *Arch Pediatr Infect*. 2016;4:e31039. Available at: https://www.researchgate.net/publication/290457394_Diagnosis_and_Management_of_Recurrent_Respiratory_Tract_Infections_in_Children_A_Practical_Guide.
16. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2017. 2331 p.
17. Chang AB, Oppenheimer JJ, Irwin RS. Managing Chronic Cough as a Symptom in Children and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(1):303–329. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.042>.
18. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, Castelli M, Crisculo E, Zanon I et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00103-20. <http://doi.org/10.1128/CMR.00103-20>.
19. Денисов ЛА, Шолохов ИВ. Открытие интерферона и его клиническое применение. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;(1):23–31. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
- Denisov LA, Sholokhov IV. Interferon discovery and its clinical experience. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;(1):23–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2017-00019>.
20. Ершов ФИ. Интерферонам – 60 лет. *Туберкулез и социально значимые заболевания*. 2018;(2):71–77. Режим доступа: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/437>.
- Ershov FI. Sixty years history of interferons. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases*. 2018;(2):71–77. (In Russ.) Available at: <https://www.tb-journal.ru/jour/article/view/437>.
21. Пикуза ОИ, Закирова АМ, Волянюк ЕВ, Филатов ВС, Пикуза АВ, Закиров АМ. Функциональный потенциал колонизационной защиты буккальных эпителиоцитов как индикатор клинического течения заболеваний респираторного тракта. *Практическая медицина*. 2023;21(1):76–80. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
- Pikuza OI, Zakirova AM, Volyanyuk EV, Filatov VS, Pikuza AV, Zakirov AM. Functional potential of colonization defense of buccal epitheliocytes as an indicator of the clinical course of respiratory tract diseases. *Practical Medicine*. 2023;21(1):76–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2023-1-76-80>.
22. Пикуза ОИ, Файзуллина РА, Закирова АМ, Мороз ТБ, Рашитова ЭЛ, Волянюк ЕВ. Бактериальный лизат в терапии острых и рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей. *Доктор.Ру*. 2021;20(3):11–16. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/bakterialnyy-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelnykh-putey-u-detey/>.
- Pikuza OI, Faizullina RA, Zakirova AM, Moroz TB, Rashitova EL, Volyanyuk EV. Bacterial lysate in the therapy of acute and recurrent respiratory infections in children. *Doctor.Ru*. 2021;20(3):11–16. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/catalog/pediatriya/bakterialnyy-lizat-v-terapii-ostrykh-i-retsidiviruyushchikh-infektsiy-dykhatelnykh-putey-u-detey/>.
23. Керимова МК. Эффективность иммунобиологического препарата «Кипферон» у часто болеющих детей. *Наука и новые технологии*. 2008;(5-6):292–294. Режим доступа: <http://science-journal.kg/media/Papers/nttiik/2008/5/nttiik-N5-6-292-294.pdf>.
- Kerimova MK. The effectivity of the Immunobiological preparat Kipferon in treatment of frequently ailing children. 2008;(5-6):292–294. (In Russ.) Available at: <http://science-journal.kg/media/Papers/nttiik/2008/5/nttiik-N5-6-292-294.pdf>.
24. Горелов АВ, Омарова ХГ, Беликова ЕЭ, Еремина ОЛ, Домбян СХ, Зайцева НС и др. Результаты открытого многоцентрового неинтервенционного наблюдательного проспективного исследования влияния на качество жизни препарата Кипферон®, применяемого у детей 0–7 лет с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) в условиях рутинной амбулаторно-поликлинической практики. *Вопросы практической педиатрии*. 2024;19(1):64–74. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-64-74>.
- Gorelov AV, Omarova HG, Belikova EE, Eremina OL, Dombayn SH, Zaitseva NS et al. Results of an open multicenter non-interventional observational prospective study of the effect on quality of life of the drug Kipferon® used in children 0–7 years old with acute respiratory viral infections in the conditions of routine outpatient practice. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2024;19(1):64–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2024-1-64-74>.
25. Феклисова ЛВ, Мескина ЕР, Галкина ЛА, Целипанова ЕЕ, Казакова СП, Савицкая НА. Оптимизация результатов лечения вирусно-бактериальных инфекций у детей: алгоритм применения суппозитория Кипферона®. *ПМЖ*. 2009;(7):468. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Optimizaciya_rezulytatov_lecheniya_virusnobakterialnyh_infekciy_u_detey_algoritm_primeneniya_suppozitoriev_Kipferona/.
- Feklisova LV, Meskina ER, Galkina LA, Tselipanova EE, Kazakova SP, Savitskaya NA. Optimization of treatment results for viral and bacterial infections in children: an algorithm for using Kipferon® suppositories. *RMJ*. 2009;(7):468. Available at: https://www.rmj.ru/articles/infektsionnye_bolezni/Optimizaciya_rezulytatov_lecheniya_virusnobakterialnyh_infekciy_u_detey_algoritm_primeneniya_suppozitoriev_Kipferona/.
26. Закирова АМ, Мороз ТБ, Шаяпова ДТ, Кадриев АГ, Пальмова ЛЮ, Рашитова ЭЛ и др. Влияние комбинированного интерферон-альфа-содержащего препарата на течение респираторных заболеваний у часто болеющих детей. *Медицинский совет*. 2023;17(12):32–44. <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.
- Zakirova AM, Moroz TB, Shayapova DT, Kadriev AG, Palmova LY, Rashitova EL et al. Influence of a combined interferon-alpha-containing drug on the course of respiratory diseases in frequently ill children. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(12):32–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-202>.
27. Zhang X, Dai X, Li X, Xie X, Chen Y, Chen Y et al. Recurrent respiratory tract infections in children might be associated with vitamin A status: a case-control study. *Front Pediatr*. 2024;11:1165037. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1165037>.
28. Заплатников АЛ, Гирина АА, Бурцева ЕИ, Леписева ИВ, Свиницкая ВИ, Лешик МВ. Дети с рекуррентными респираторными инфекциями – современное состояние проблемы. *ПМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(4):1–9. <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-4-7>.
- Zaplatnikov AL, Girina AA, Burtseva EI, Lepiseva IV, Svintsitskaya VI, Leshik MV. Children with recurrent respiratory infections: state of the art. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(4):1–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2618-8430-2024-7-4-7>.
29. Zhang Y, Xu Y, Hu L, Wang X. Advancements related to probiotics for preventing and treating recurrent respiratory tract infections in children. *Front Pediatr*. 2025;13:1508613. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1508613>.
30. Bellussi LM, Passali FM, Ralli M, De Vincentiis M, Greco A, Passali D. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(1):27–38. https://doi.org/10.26355/eurrev_201903_17345.

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:

Локшина Эвелина Эдуардовна, к.м.н., профессор кафедры педиатрии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; врач аллерголог-иммунолог, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Матросская тишина, д. 12А; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Зайцева Ольга Витальевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; врач-педиатр, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Матросская тишина, д. 12А; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Власова Светлана Александровна, старший лаборант кафедры педиатрии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; <https://orcid.org/0009-0001-5813-770X>; svieta_kost@mail.ru

Зайцева Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; врач-пульмонолог, Федеральный научно-клинический центр детей и подростков; 115409, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 20; <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>; zcv16@mail.ru

Савицкая Наталья Александровна, к.м.н., заведующая 1-м педиатрическим отделением, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Матросская тишина, д. 12А; <https://orcid.org/0000-0002-5806-191X>; nata-savick@mail.ru

Беляева Татьяна Юрьевна, заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская клиническая больница святого Владимира; 107014, Россия, Москва, ул. Матросская тишина, д. 12А; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Куликов Андрей Валентинович, к.б.н., доцент кафедры биохимии имени академика Т.Т. Березова, Медицинский институт Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0002-1784-2285>; avkulikov@inbox.ru

Information about the authors:

Evelina E. Lokshina, Cand. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Allergist-Immunologist, Children's State Hospital of St Vladimir; 12A, Matrosskaya tishina St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6006-7846>; elokshina@yandex.ru

Olga V. Zaytseva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Pediatrician, Children's State Hospital of St Vladimir; 12A, Matrosskaya tishina St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3426-3426>; olga6505963@yandex.ru

Svetlana A. Vlasova, Senior Laboratory Assistant of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-5813-770X>; svieta_kost@mail.ru

Svetlana V. Zaytseva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; Pulmonologist, Federal Scientific Clinical Center for Children and Adolescents; 20, Moskvorechye St., Moscow, 115409, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1685-234X>; zcv16@mail.ru

Natalia A. Savitskaya, Cand. Sci. (Med.), Head of the 1st Pediatric Department, Children's State Hospital of St Vladimir; 12A, Matrosskaya Tishina St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5806-191X>; nata-savick@mail.ru

Tatiana Yu. Belyaeva, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Children's State Hospital of St Vladimir; 12A, Matrosskaya Tishina St., Moscow, 107014, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5277-9808>; dgkbsv@zdrav.mos.ru

Andrey V. Kulikov, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor of the T.T. Berezov Department of Biochemistry, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1784-2285>; avkulikov@inbox.ru

Уровни сывороточных провоспалительных цитокинов у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции

О.В. Первишко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

И.Н. Захарова², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

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

Резюме

Введение. Поиск биомаркеров, участвующих в формировании хронического вирусного гепатита С у детей, позволит определить дальнейший прогноз данной серьезной патологии.

Цель. Изучить и оценить уровни сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α у детей раннего возраста с перинатальным контактом по HCV-инфекции.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное наблюдательное исследование: 1-я группа: 59 детей до 3 лет с наличием перинатального контакта по HCV-инфекции; 2-я группа – 28 пациентов с наличием реализовавшего хронического вирусного гепатита С, 3-я группа – группа контроля, составили 30 «условно здоровых» детей. Уровень провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) изучали в сыворотке крови с использованием ИФА-метода и тест-систем Вектор-Бест (г. Санкт-Петербург).

Результаты. У детей 1-й группы отмечалось достоверное увеличение IL-6 до 2,278 пг/мл ($p = 0,003$), а концентрация IL-18 имела достоверно более низкие значения в сравнении со здоровыми детьми ($p < 0,05$). IL-1 β и TNF- α находились на уровне контрольных значений – $p = 0,115$ и $p = 0,448$ соответственно. Результаты логистической регрессии определили, что при увеличении IL-18 на 1 пг/мл у пациентов 1-й группы вероятность формирования перинатального контакта уменьшалась в 1,29 раза. Данные результаты свидетельствуют об участии IL-18 в механизмах реализации хронических форм HCV-инфекции. Пациенты 2-й группы имели достоверное увеличение IL-1 β , IL-6, TNF- α ($p < 0,001$), IL-18 ($p < 0,05$).

Выводы. Дисбаланс цитокинов в крови детей 1-й группы характеризовался избытком IL-6 и недостатком IL-18 при нормальном содержании IL-1 β и TNF- α . У пациентов 2-й группы уровни всех изучаемых цитокинов были достоверно выше уровня контроля. Следовательно, определение уровней сывороточных концентраций IL-6, IL-18 могут быть использованы для мониторинга и прогнозирования развития ХВГС.

Ключевые слова: дети, перинатальный контакт по HCV-инфекции, провоспалительные цитокины, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18

Для цитирования: Первишко ОВ, Захарова ИН. Уровни сывороточных провоспалительных цитокинов у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции. *Медицинский совет*. 2025;19(19):255–261. <https://doi.org/10.21518/ms2025-383>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Serum inflammatory cytokine levels in children with perinatal HCV infection

Olesya V. Pervishko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-1083-2807>, ole-pervishko@yandex.ru

Irina N. Zakharova², <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University, 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

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

Abstract

Introduction. The search for biomarkers involved in the formation of chronic viral hepatitis C in children will allow us to determine the further prognosis of the pathology.

Aim. To study and evaluate the levels of serum proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α in young children with perinatal contact for HCV infection.

Materials and methods. A retrospective observational study was conducted: Group 1 included 59 children under 3 years of age with perinatal exposure to HCV infection; Group 2 included 28 patients with established chronic hepatitis C; and Group 3, a control group consisting of 30 "conditionally healthy" children. Serum levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-18, and TNF- α) were measured using ELISA and the Vector-Best test system (St Petersburg).

Results. In children with perinatal HCV contact, there was a significant increase in IL-6 to 2.278 pg/ml ($p = 0.003$), while the concentration of IL-18 was significantly lower compared to healthy children ($p < 0.05$). IL-1 β and TNF- α were at the level of control values, $p = 0.115$ and $p = 0.448$, respectively. The results of logistic regression determined that with an increase in IL-18 by 1 pg/ml in patients with perinatal contact for HCV infection, the probability of formation of perinatal contact decreased by 1.29 times. These results indicate the participation of IL-18 in the mechanisms of the implementation of chronic forms of HCV infection. Patients with the realized chronic viral hepatitis C had a significant increase in IL-1 β , IL-6, TNF- α ($p < 0.001$), IL-18 ($p < 0.05$).

Conclusion. The imbalance of cytokines in the blood of children with perinatal HCV contact was characterized by an excess of IL-6 and a deficiency of IL-18, with normal levels of IL-1 β and TNF- α . In patients with chronic viral hepatitis C, the levels of all studied cytokines were significantly higher than in the control group. Determination of serum concentrations can be used to monitor and predict the development of chronic hepatitis C.

Keywords: children, perinatal contact with HCV infection, and pro-inflammatory cytokines, IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-18

For citation: Pervishko OV, Zakharova IN. Serum inflammatory cytokine levels in children with perinatal HCV infection. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(19):255–261. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-383>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет меняют наши представления о механизмах передачи и возможностях реализации хронической HCV-инфекции у детей с вертикальным механизмом инфицирования. Продолжаются изучаться сроки проникновения вируса от матери к ребенку во внутриутробном периоде или во время родовой деятельности [1, 2]. Следует отметить, что течение беременности на фоне хронического вирусного гепатита С (ХВГС) может протекать у беременной женщины без клинико-лабораторной активности [3, 4]. Многие авторы связывают это с гестационными синтезируемыми иммуопосредованными цитокиновыми механизмами. Данные взаимодействия с вирусом обусловлены сложной сетью про/противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих эффективное развитие врожденного и адаптивного иммунного ответа плода во внутриутробном развитии [5].

Дальнейшая реализация перинатального контакта по HCV-инфекции и формирование хронического течения зависят от множества факторов, в частности от вирусной нагрузки у матери, особенностей вскармливания, наличия системы защитных механизмов иммунного ответа новорожденного ребенка. Ведущая роль в развитии хронического течения HCV инфекции принадлежит дисбалансу Т-хелперов (Th) 1-го и 2-го порядков.

Актуальным для элиминации вируса гепатита С является клеточно-опосредованный иммунитет, регулируемый цитокинами, уровни которых зависят от активности воспалительного процесса и напрямую – от уровня белка. Определено, что интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 (IL-1) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) подавляют выработку альбумина в печеночной ткани [6]. Высокие уровни ИЛ-6 в сыворотке крови при снижении уровня белка или альбумина свидетельствуют об активности процесса в гепатоцитах. Выступая в качестве биомаркеров хронического течения, ИЛ-6 и ТФР- β 1 могут свидетельствовать о воспалительных изменениях в печени, не зависящих от уровней печеночных ферментов [7, 8].

Особый интерес представляют провоспалительные цитокины IL-1 α , IL-1 β и IL-18 [9]. Они все, являясь плазменными маркерами, синтезируются как белки-предшественники. Известно, что уровень IL-18 в сыворотке крови у 20 пациентов с HCV-гепатитом увеличивался и положительно коррелировал с гистологической активностью ткани печени [10]. Схожие механизмы воздействия отмечаются и у IL-1 β , что позволяет им напрямую влиять на формирование различных вариантов клинического течения HCV-инфекции.

Цель исследования – изучить и оценить уровни сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α у детей раннего возраста с перинатальным контактом по HCV-инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: в наблюдательное проспективное исследование вошли: 1-я группа – 59 детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции в возрасте до 3 лет (18 ± 5 мес.), из них 28 девочек и 31 мальчик. Пациенты с реализовавшимся ХВГС вошли во 2-ю группу – 28 человек (13 девочек, 15 мальчиков), возраст которых составил 11 ± 4 мес. В группу контроля (3-я группа) вошли 30 «условно здоровых» пациентов такого же возраста, разделенные по полу на 14 девочек и 16 мальчиков, возрастной диапазон детей – 18 ± 5 мес. Собраны анамнестические, клинические, эпидемиологические и лабораторные данные.

Условия проведения исследования. Представленная работа проводилась на базах ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара», Перинатального центра ГБУЗ «ДККБ» МЗ КК, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница г. Краснодара» с анализом медицинской документации беременных женщин и новорожденных детей за период 2020–2024 гг. Выборка пациентов в исследование носила сплошной характер.

Критерии включения. Наличие HCV-антител при первичном серологическом исследовании у детей первого года жизни, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) минимальной степени активности. Пациенты контрольной группы – дети до 3 лет, не имеющие заболеваний печени любой этиологии. Наличие информированного добровольного согласия для участия в исследовании.

Критерии невключения. Дети старше 3 лет, имеющие другие гепатиты инфекционной этиологии с клинико-лабораторным подтверждением; пациенты, имеющие перинатальный HCV-контакт со сроком гестации менее 37 нед. Наличие инфекционно-воспалительных заболеваний.

Критерии исключения: информированный добровольный отказ родителей/представителей пациента от участия в исследовании.

Описание критериев соответствия. Диагноз «перинатальный контакт по HCV-инфекции» выставлялся при положительных результатах на IgG в ИФА у детей в раннем неонатальном периоде. Результаты объективного

динамического наблюдения; массо-ростовые показатели; клинико-лабораторные показатели для определения степени активности воспалительного процесса в печени; биохимическое исследование (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, щелочная фосфатаза). Проведение дополнительного молекулярно-генетического исследования крови на количественное определение HCV-вируса и для подтверждения репликативной стадии хронической инфекции.

Подбор участников в группы. В первый этап исследования вошли 59 детей (1-я группа) с подтвержденным перинатальным контактом (рожденные от матерей с ХВГС и имеющих положительный результат ИФА на HCV-антитела IgM/IgG). Ко 2-й группе детей были отнесены 28 пациентов, реализовавших ХВГС минимальной степени активности, как результат перинатального контакта по HCV-инфекции [11]. В контрольную 3-ю группу вошли 30 «условно здоровых» пациентов.

Основные показатели исследования. Определяли уровень сывороточных провоспалительных цитокинов IL-1 β (пг/мл), IL-6 (пг/мл), IL-18 (пг/мл), TNF- α (пг/мл), участвующих в механизме реализации ХВГС, как результат перинатального контакта по HCV-инфекции.

Дополнительные показатели исследования. Исследованием не предусмотрены.

Методы измерения целевых показателей. Первичный отбор пациентов проводили при получении положительного результата на определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу гепатита С при проведении иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови с помощью реагента «Тест-система иммуноферментная для определения вируса гепатита С» (Алкор-Био, г. Санкт-Петербург). Если IgM и/или IgG были положительны, данный ребенок направлялся на дополнительные исследования: в частности, проводился молекулярно-генетический анализ ПЦР-диагностики на количественное определение HCV-вируса.

Повторные ИФА-исследования у пациентов проводили в возрасте 12 ± 3 мес. При отсутствии в сыворотке крови IgG или IgM в ИФА ребенка относили в группу пациентов с перинатальным контактом по HCV-инфекции. Диагноз ставился в соответствии с современными требованиями, с учетом клинических рекомендаций по хроническому вирусному гепатиту С у детей [11].

Исследования спектра провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-18, TNF- α) проводили в периферической крови пациентов с использованием ИФА с помощью фотометра Multiscan FC (Финляндия) и тестовых систем фирмы Вектор-Бест (г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкцией производителя. Содержание цитокинов в сыворотке крови выражали в пикограммах в миллилитре (пг/мл). Диапазон измерений составлял 0,1–5,0 пг/мл.

Категориальные предикторные показатели. Пол пациента; наличие острого заболевания инфекционной этиологии; наличие других хронических заболеваний.

Принципы расчета размера выборки. Предварительный расчет размера выборки не проводился.

Статистический анализ

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с применением статистической программы IBM SPSS Statistics 10 (США). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (М) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при неравных дисперсиях выполнялось с помощью t-критерия Уэлча. Статистическую разницу полученных числовых результатов для отдельных групп оценивали с помощью или параметрического критерия Стюдента (для двух выборок), или Фишера (при сравнении трех выборок). Применение логистической регрессии позволило рассчитать относительный риск и отношение шансов.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Формирование выборки исследования проведено согласно критериям включения и невключения. Пациенты, рожденные от матерей с ХВГС, при наличии положительного результата ИФА на HCV-антитела IgM/IgG вошли в 1-ю группу ($n = 59$). В возрасте 12–15 мес. от момента рождения при проведении скрининговых обследований выделили группу детей ($n = 28$) (2-я группа), реализовавших ХВГС минимальной степени активности. В контрольную группу (3-я группа) вошли 30 «условно здоровых» пациентов.

При проведении статистического анализа нами не было выявлено достоверных различий показателей в сравниваемых группах, т. к. в исследование вошли пациенты, которые были сопоставимы по массе тела, росту, индексу массы тела (ИМТ) (табл. 1).

Дети 2-й группы имели бессимптомное безжелтушное течение заболевания. При этом показатели лабораторной диагностики, в частности АЛТ и АСТ, не превышали 1,5 значения верхней границы нормальных возрастных показателей. Уровень вирусной нагрузки, по данным количественного анализа ПЦР крови, не возрастал выше 5000 МЕ/мл, что соответствует низкому пороговому значению вирусной нагрузки.

Показатели цитокинового профиля в сыворотке крови детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции имели дисбаланс концентраций, в частности показатель IL-6 достоверно увеличивался по сравнению с группой контроля до 2,278 (1,442–3,114) пг/мл ($p = 0,003$) (табл. 2).

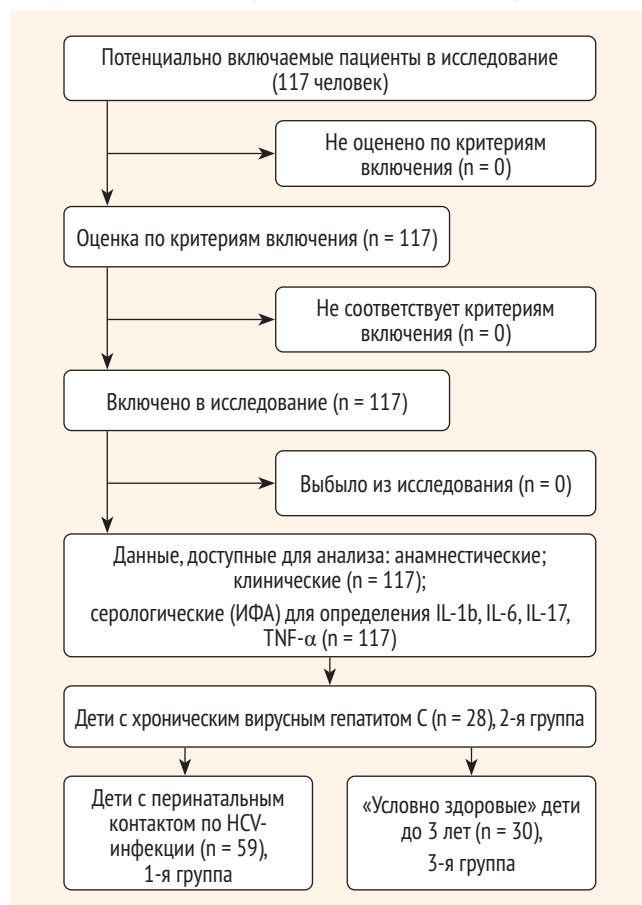
Концентрации IL-1 β и TNF- α не имели статистической разницы и находились на уровне здоровых детей – $p = 0,115$ и $p = 0,448$ соответственно. В то же время уровень IL-18 у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции имел достоверно низкие значения в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$).

- **Таблица 1.** Распределение по полу и массо-ростовым показателям в группах обследуемых детей (%) и ($M \pm SD$)
- **Table 1.** Distribution by floor and mass-river indicators in groups of the examined children (%) and ($m \pm SD$)

Показатели	1-я группа, (n = 59)	2-я группа, (n = 28)	3-я группа, (n = 30)	Уровень значимости (p)
Пол (д/м) %	47,5/52,5	46,4/53,6	46,7/53,3	p3-p1 = 0,284 p3-p2 = 0,700
Масса тела (г)	3427,69 (3321,21–3534,18)	3308,45 (3188,2–3428,17)	3530,33 (3395,12–3665,550)	p3-p1 = 0,236 p3-p2 = 0,284
Рост (см)	52,47 (51,76–53,19)	52,45 (51,68–53,22)	52,80 (52,15–53,45)	p3-p1 = 0,461 p3-p2 = 0,787
ИМТ, кг/м ²	25,83 (24,45–27,21)	25,72 (23,73–27,72)	24,57 (23,14–26,00)	p3-p1 = 0,563 p3-p2 = 0,890

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, д/м – девочки/мальчики. Статистический метод: категориальные данные описывались с помощью точного критерия Фишера. Количественные показатели оценивались с помощью коэффициента корреляции Пирсона. P^{3-1} – уровень статистической значимости между значениями показателей для 3-й и 1-й групп; P^{3-2} – уровень статистической значимости между значениями показателей для 3-й и 2-й групп.

- **Рисунок.** Блок-схема дизайна исследования
- **Figure.** Schematic diagram of the research design



Оценка значимости IL-18 у детей 1-й группы с применением метода логистической регрессии показала, что при увеличении концентрации данного цитокина на 1 пг/мл вероятность формирования перинатального контакта уменьшалась в 1,290 раза (ОШ 0,775; 95% ДИ 10,614–0,977; $p = 0,031$) (табл. 3). На основании полученных результатов нами был сделан вывод, что уровень IL-18 может быть маркером высокого риска по реализации перинатального контакта по HCV-инфекции в хроническую форму патологии.

Дети 2-й группы имели достоверно более высокие концентрации сывороточных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-18,

- **Таблица 2.** Средние значения сывороточных цитокинов в 1-й и 3-й группах ($M \pm SD$)
- **Table 2.** The average values of serum cytokines in group 1 and group 3 ($M \pm SD$)

Показатель (пг/мл)	Группы		
	1-я группа (n = 59)	3-я группа (n = 30)	p
IL-1β	2,071 (1,678–2,464)	1,727 (1,502–1,952)	0,115
IL-6	2,278 (1,442–3,114)	0,868 (0,404–1,333)	0,003*
IL-18	60,025 (55,585–64,466)	93,414 (84,571–102,257)	<0,05*
TNF-α	0,801 (0,774–0,828)	0,791 (0,543–0,911)	0,448

Примечание: IL – интерлейкин, TNF-α – фактор некроза опухоли-альфа. Статистический метод: для IL-1β, IL-6, TNF-α – t-критерий Стьюдента; для IL-18 – t-критерий Уэлча.

- **Таблица 3.** Ассоциация IL-18 в 1-й группе
- **Table 3.** Association IL-18 in group 1

Предиктор	Отношение шансов	95%-ный доверительный интервал	p-value (логистическая регрессия)
IL-18	0,775	0,614–0,977	0,031*

Примечание: * влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$).

TNF-α по сравнению с 3-й группой (табл. 4). Наибольшее увеличение (в 18,2 раза) отмечено по уровню IL-6, что составило 15,77 (213,436–18,108) пг/мл, тогда как для здоровых пациентов данный показатель имел значение 0,868 (0,404–1,333) пг/мл ($p2-p3 < 0,001$). Пациенты 2-й группы имели превышение уровней IL-1β в 7 раз ($p2-p3 < 0,001$), TNF-α – в 14,3 раза ($p2-p3 < 0,001$) в сравнении с детьми 3-й группы. Достоверно более высокие значения отмечены в концентрациях IL-18 – 185,835 (170,159–201,511) пг/мл, что 1,98 раза больше, чем у здоровых пациентов ($p2-p3 < 0,05$).

Сравнения концентраций цитокинов у детей 1-й и 2-й группы выявили достоверное повышение всех показателей (табл. 4). В частности, наибольшее

- **Таблица 4.** Средние значения сывороточных цитокинов в 1-й и 2-й группах пациентов в сравнении с 3-ей группой ($M \pm SD$)
- **Table 4.** The average values of serum cytokines in groups 1 and 2 of patients compared with group 3 ($M \pm SD$)

Показатель (пг/мл)	Группы			
	Перинатальный контакт (n = 59), (1-я группа)	Хронический гепатит С (n = 28), (2-я группа)	Здоровые (n = 30), (3-я группа)	P
IL-1 β	2,071 (1,678–2,464)	12,153 (8,515–15,790)	1,727 (1,502–1,952)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*
IL-6	2,278 (1,442–3,114)	15,77 (213,436–18,108)	0,868 (0,404–1,333)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*
IL-18	60,025 (55,585–64,466)	185,835 (170,159–201,511)	93,414 (84,571–102,257)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,05*
TNF- α	0,801 (0,774–0,828)	11,328 (10,003–12,652)	0,791 (0,543–0,911)	p1-p2 < 0,001* p2-p3 < 0,001*

Примечание: IL – интерлейкин, TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа. P¹⁻² – уровень статистической значимости между значениями показателей для 1-й и 2-й групп; P²⁻³ – уровень статистической значимости между значениями показателей для 2-й и 3-й групп.

увеличение отмечено по значению TNF- α – в 14,4 раза ($p1-p2 < 0,001$). Значения увеличений составили 0,801 (0,774–0,828) и 11,328 (10,003–12,652) пг/мл соответственно. Так, в сравнении с детьми 1-й группы концентрация IL-6 увеличилась в 6,9 раза ($p1-p2 < 0,001$) и составила 15,77 (213,436–18,108) пг/мл; уровень IL-1 β повысился в 5,8 раза и составил 12,153 (8,515–15,790) и 2,071 (1,678–2,464) пг/мл соответственно.

Сывороточные концентрации IL-18 у детей 2-й группы выросли в 3,1 раза ($p1-p2 < 0,001$) в сравнении с 1-й группой, и составили 185,835 (170,159–201,511) и 60,025 (55,585–64,466) пг/мл соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование определило, что дети с перинатальным контактом по HCV-инфекции (1-я группа) имеют дисбаланс концентраций цитокинов: в частности уровень IL-6 в 2,6 раза был выше, чем у здоровых пациентов (3-я группа). Известно, что данный механизм связан с возможностью активированных макрофагов (M1) не только дополнительно вырабатывать IL-6, но и накапливать его.

В то же время концентрации IL-18 у 1-й группы детей в нашем исследовании находилась на достоверно более низком уровне в сравнении с результатом здоровых пациентов (3-я группа). При использовании метода логистической регрессии определено, что возрастание концентрации цитокина достоверно влияет на возможность развития перинатального контакта по HCV-инфекции. Являясь ключевым регулятором клеточно-опосредованных реакций, его снижение не позволяет защитным механизмам воспаления развиваться в ответ на повреждение.

Уровень цитокинового профиля у детей с реализовавшимся ХВГС (2-я группа) достоверно увеличивался по всем изучаемым показателям, однако наибольшие изменения были отмечены по IL-1 β , IL-6, TNF- α . При этом такая же тенденция определена и для IL-18, но его

увеличение было в 3 раза выше, чем у детей с перинатальными контактами (1-я группа), и в 2 раза выше контрольной группы (3-я группа).

Полученные результаты указывают на участие изучаемых цитокинов в иммунопатологических реакциях у детей 1-й группы. Дисбаланс уровней на этапе первичного повреждения под воздействием вируса гепатита С играет важную роль в механизмах последующей реализации хронической формы заболевания у детей первых месяцев жизни.

Ограничения исследования

Наше исследование имело несколько ограничений: в частности, необходимо продолжить изучать уровни сывороточных цитокинов у детей с учетом особенностей течения внутриутробного периода, влияния различных генотипов вируса гепатита С, расширить спектр изучаемых про/противовоспалительных цитокинов с участием большего количества пациентов.

Полученные результаты исследования уровня провоспалительных сывороточных цитокинов показали, что возможность реализации хронического течения вирусного гепатита С у детей может быть объяснена меняющейся их концентрацией. Учитывая то, что IL-6 обладает как про-, так и противовоспалительным действием, он на начальном этапе перинатального контакта с вирусом гепатита С активирует различные клетки моноцитарно-макрофагальной системы [8, 12, 13]. Установлено, что незначительно повышенные концентрации IL-6 и низкий уровень IL-1 β и TNF- α связаны с минимальным уровнем вирусной нагрузки при HCV-инфекции и обуславливают нарушения в системе регуляторных механизмов на фоне хронического воспаления [8, 14].

Снижение концентрации IL-18 у детей с перинатальным контактом может быть связано с вовлечением данного цитокина в регуляцию механизмов противоинфекционной защиты во внутриутробном периоде. Дальнейшее повышение концентрации данного цитокина в сыворотке крови может быть чувствительным маркером для

определения хронической формы патологии. В частности, на фоне хронического воздействия вирусного агента специфические Т-клетки постепенно теряют способность продуцировать цитокины (ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- γ), имеют сниженную цитотоксичность, находятся в состоянии истощения [15–17].

Следует продолжить изучение уровней ИЛ-18 в системе «мать – ребенок», что может дать ответ на вопросы по реализации ХВГС в детском возрасте. В многочисленных литературных источниках описано, что развитие вирусоспецифических Т-клеток на фоне длительного воздействия вируса приводит к сбою их функциональной активности и, следовательно, к нарушению контроля над вирусным процессом [10, 18].

По данным нашего исследования, установлено, что в целом повышение уровней всех провоспалительных цитокинов отмечалось у пациентов с реализовавшимся ХВГС. Увеличение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α выявлялось при отсутствии клинических проявлений заболевания и минимальных изменениях в результатах биохимического обследования детей. Схожие тенденции увеличения были получены и другими исследователями, которыми была определена корреляция уровней ИЛ-1 α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в зависимости от развития фиброза/цирроза печеночной ткани при ХВГС [19].

Дальнейшее изучение цитокинового профиля у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции позволит ответить на многие вопросы, касающиеся возможности реализации хронической формы HCV-инфекции, спонтанной элиминации вируса.

ВЫВОДЫ

У детей раннего возраста, имеющих перинатальный контакт по HCV, было выявлено увеличение уровня ИЛ-6 и снижение ИЛ-18 в сыворотке крови, что может свидетельствовать о дисбалансе цитокиновой регуляции воспалительного ответа. В целом другие провоспалительные маркеры, в частности ИЛ-1 β , TNF- α , находились на уровне здоровых пациентов. В процессе анализа результатов у пациентов с подтвержденным клинико-лабораторным диагнозом «ХВГС» отмечалось увеличение всех исследуемых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, TNF- α). Следовательно, определение сывороточных уровней ИЛ-6, ИЛ-18 и их мониторинг у детей с перинатальным контактом по HCV-инфекции могут быть использованы для прогноза реализации различных клинических форм при действии вируса гепатита С. 

Поступила / Received 10.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 29.08.2025

Принята в печать / Accepted 05.09.2025

Список литературы / References

- Dieye NL, Varol M, Zorich SC, Millen AE, Yu KOA, Gómez-Duarte OG. Retrospective analysis of vertical Hepatitis C exposure and infection in children in Western New York. *BMC Gastroenterol.* 2023;23(1):242. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02871-8>.
- Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host-Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019;8(4):376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>.
- García-Romero CS, Guzmán C, Martínez-Ibarra A, Cervantes A, Serbon M. Viral hepatitis in pregnant Mexican women: its impact on the binomial health of mother and child and strategies for its eradication. *Pathogens.* 2024;13(8):651. <https://doi.org/10.3390/pathogens13080651>.
- Кравченко ЕН, Кукулина ЛВ, Шевлюкова ТП. Внутриутробная инфекция: факторы риска и проблемы диагностики во время беременности. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(4):35–44. <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44>.
- Kravchenko EN, Kuklina LV, Shevlyukova TP. Intrauterine infection: risk factors and diagnostic problems during pregnancy. *Akusherstvo i Ginekologiya: Novosti, Mneniya, Obuchenie.* 2023;11(4):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2023-11-4-35-44>.
- Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(2):117–130. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>.
- Gounden V, Vashisht R, Jialal I. Hypoalbuminemia. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252336>.
- Тийс РП, Осипова ЛП. Интерлейкин-6: его роль в организме, генетический полиморфизм и значение при некоторых заболеваниях (литературный обзор). *Медицинская генетика.* 2022;21(1):14–27. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>.
- Tiis RP, Osipova LP. Interleukin-6: its role in the organism, genetic polymorphism and significance in certain diseases (literature review). *Medical Genetics.* 2022;21(1):14–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2022.01.14-27>.
- Noh I, Avoi R, Nurul A, Ahmad I, Bakar R. Analysis of serum and gene expression profile of cytokines (IL-6, TNF- α and TGF- β 1) in chronic hepatitis C virus infection. *PeerJ.* 2022;10:e13330. <https://doi.org/10.7717/peerj.13330>.
- Gan C, Yuan Y, Shen H, Gao J, Kong X, Che Z et al. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions. *Signal Transduct Target Ther.* 2025;10(1):33. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02072-z>.
- Sharma A, Chakraborti A, Das A, Dhiman RK, Chawla Y. Elevation of interleukin-18 in chronic hepatitis C: implications for hepatitis C virus pathogenesis. *Immunology.* 2009;128(1):e514–e522. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03021.x>.
- Лобзин ЮВ, Грешнякова ВА, Рычкова СВ, Горячева ЛГ, Баликин ВФ, Волюнец ГВ и др. *Хронический вирусный гепатит С (ХВГС) у детей: клинические рекомендации.* 2024. Режим доступа: [https://algom.ru/post/nkr00824-Hronicheskii_virusnii_gepatit_S_\(HVGs\)_u_detei_2024_g_\(odobreno_NPS_MZ_RF\)?lang=](https://algom.ru/post/nkr00824-Hronicheskii_virusnii_gepatit_S_(HVGs)_u_detei_2024_g_(odobreno_NPS_MZ_RF)?lang=).
- Yang Z, Wang Y. Viral and host factors associated with the outcomes of hepatitis C virus infection (review). *Mol Med Rep.* 2017;15(5):2909–2924. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6351>.
- Wang H, Yang Z, Ye K. Interleukin-6 Gene Polymorphisms and Susceptibility to Liver Diseases: A Meta-Analysis. *Medicine.* 2019;98(50):1–13. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018408>.
- Raba T. Proinflammatory Cytokines IL-2, IL-6 and TNF- α as Immunoserologic Indicators of Chronic Viral Hepatitis B and C in Children. *Univer J Med Sci.* 2018;6(1):1–7. <https://doi.org/10.13189/ujmsj.2018.060101>.
- Wherry EJ, Blattman JN, Murali-Krishna K, van der Most R, Ahmed R. Viral persistence determines CD8 T cell immunodominance and tissue changes leading to distinct developmental stages. *J Virol.* 2003;77(8):4911–4927. <https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.4911-4927.2003>.
- Wherry EJ, Ha SJ, Kaech SM, Haining WN, Sarkar S, Kalia V et al. Molecular signature of CD8+ T cell exhaustion during chronic viral infection. *Immunity.* 2007;27(4):670–684. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.09.006>.
- Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* 2019;8(4):376. <https://doi.org/10.3390/cells8040376>.
- Vergara C, Thio C, Latanich R, Cox AL, Kirk GD, Mehta SH et al. Genetic basis for variation in plasma IL-18 levels in persons with chronic hepatitis C virus and human immunodeficiency virus-1 infections. *Genes Immun.* 2017;18(2):82–87. <https://doi.org/10.1038/gene.2017.2>.
- Yang C, Liu Z, Yang Y, Cocka LJ, Li Y, Zeng W, Shen H. Chronic viral infection impairs immune memory to a different pathogen. *PLoS Pathog.* 2024;20(3):e1012113. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012113>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Первишко, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – О.В. Первишко, И.Н. Захарова

Написание текста – О.В. Первишко

Сбор и обработка материала – О.В. Первишко
 Обзор литературы – О.В. Первишко
 Анализ материала – О.В. Первишко
 Статистическая обработка – О.В. Первишко
 Редактирование – О.В. Первишко, И.Н. Захарова
 Утверждение окончательного варианта статьи – О.В. Первишко, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova
 Study concept and design – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova
 Text development – Olesya V. Pervishko
 Collection and processing of material – Olesya V. Pervishko
 Literature review – Olesya V. Pervishko
 Material analysis – Olesya V. Pervishko
 Statistical processing – Olesya V. Pervishko
 Editing – Olesya V. Pervishko, Irina N. Zakharova
 Approval of the final version of the article – Olesya V. Pervishko, 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:

Первишко Олеся Валерьевна, к.м.н., доцент, заведующая кафедрой педиатрии №1, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ole-pervishko@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; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; zakharova-rmapo@yandex.ru

Information about the authors:

Olesya V. Pervishko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatrics No. 1, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ole-pervishko@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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Клинический случай CNOT3-синдрома у девочки 10 лет

Е.Е. Баранова^{1✉}, baranova.gen@gmail.com, И.М. Османов², И.Д. Майкова², Е.В. Скоробогатова^{1,2}, Ж.В. Полякова², Е.Е. Ефремова³, О.В. Шулешко², Е.А. Афана¹, И.Н. Захарова¹

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ «Эвоген»; 115191, Россия, Москва, 4-й Рощинский проезд, д. 20, стр. 5

Резюме

CNOT3-синдром – это редкое генетическое заболевание с различными клиническими проявлениями, связанное с нарушениями в области 19q13.42. Ген CNOT3 кодирует белок, участвующий в регуляции экспрессии генов и поддержании стабильности РНК. Мутации в этом гене могут приводить к множественным нарушениям, включая задержку психического развития, клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, а также характерные дисморфические черты лица. В клинической практике важным аспектом является ранняя диагностика и мультидисциплинарный подход к лечению, который может включать гастроэнтеролога, невролога и эндокринолога. В представленном клиническом случае 10-летняя девочка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на боли в животе, тошноту и головные боли. Она родилась от первой беременности с нормальными показателями, но с двух лет у нее начали проявляться atopический дерматит и перианальный дерматит. В 2019 г. проведенная эзофагогастродуоденоскопия выявила дистальный рефлюкс-эзофагит и гастрит. При дообследовании установлена задержка психического развития, состоит на диспансерном наблюдении у врача-невролога. При физикальном осмотре – дисморфические черты лица и гирсутизм. Лабораторные исследования выявили латентный желездефицит, гормональный профиль без особенностей. В связи с избыточным оволосением и повышенным аппетитом девочка была направлена к эндокринологу для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников. Генетическое исследование установило наличие микроделеции в области 19q13.42, что связано с синдромом CNOT3. Данный случай подчеркивает важность комплексного подхода к диагностике и лечению детей с редкими генетическими синдромами.

Ключевые слова: CNOT3-синдром, мутация, умственная отсталость, генетическое тестирование, наследственное заболевание

Для цитирования: Баранова ЕЕ, Османов ИМ, Майкова ИД, Скоробогатова ЕВ, Полякова ЖВ, Ефремова ЕЕ, Шулешко ОВ, Афана ЕА, Захарова ИН. Клинический случай CNOT3-синдрома у девочки 10 лет. *Медицинский совет.* 2025;19(19):262–267. <https://doi.org/10.21518/ms2025-386>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of CNOT3 syndrome in a 10-year-old girl

Elena E. Baranova^{1✉}, baranova.gen@gmail.com, Ismail M. Osmanov², Irina D. Maykova², Ekaterina V. Skorobogatova^{1,2}, Zhanna V. Polyakova², Ekaterina E. Efremova³, Oksana V. Shuleshko², Elizaveta A. Afana¹, Irina N. Zakharova¹

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

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Evogen LLC; 20, Bldg. 5, 4th Roshchinsky Proezd, Moscow, 115191, Russia

Abstract

CNOT3 syndrome is a rare genetic disorder with variable clinical manifestations associated with abnormalities in the 19q13.42 region. The CNOT3 gene encodes a protein involved in the regulation of gene expression and maintenance of RNA stability. Mutations in this gene can lead to multiple disorders, including mental retardation, clinical manifestations from the gastrointestinal tract, and characteristic dysmorphic facial features. In clinical practice, an important aspect is early diagnosis and a multidisciplinary approach to treatment, which may include a gastroenterologist, neurologist, and endocrinologist. In the presented clinical case, a 10-year-old girl was hospitalized in the gastroenterology department with complaints of abdominal pain, nausea, and headaches. She was born from her first pregnancy with normal parameters, but from the age of two she began to manifest atopic dermatitis and perianal dermatitis. In 2019, esophagogastroduodenoscopy revealed distal reflux esophagitis and gastritis. Further examination revealed mental retardation, and the girl is under regular medical observation by a neurologist. Physical examination revealed dysmorphic facial features and hirsutism. Laboratory tests revealed latent iron deficiency, and a normal hormonal profile. Due to excessive hair growth and increased appetite, the girl was referred to an endocrinologist to rule out congenital adrenal cortex dysfunction. Genetic testing revealed a microdeletion in the 19q13.42 region, which is associated with CNOT3 syndrome. This case highlights the importance of an integrated approach to diagnosing and treating children with rare genetic syndromes.

Keywords: CNOT3 syndrome, mutation, mental retardation, genetic testing, hereditary disease

For citation: Baranova EE, Osmanov IM, Maykova ID, Skorobogatova EV, Polyakova ZV, Efremova EE, Shuleshko OV, Afana EA, Zakharova IN. A clinical case of CNOT3 syndrome in a 10-year-old girl. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):262–267. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-386>.

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

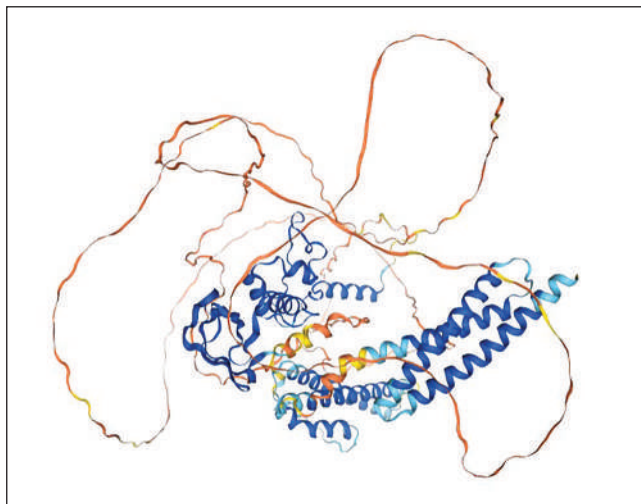
ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время умственная отсталость и когнитивные нарушения являются распространенными клиническими проявлениями наследственных заболеваний. Эти состояния могут проявляться в различных формах и степени тяжести, оказывая влияние на качество жизни пациентов и их семьи. По данным Всемирной организации здравоохранения, умственная отсталость затрагивает около 1–3% населения¹. По данным Росстата, на 2022 г. в России проживает около 1,5 млн людей с умственной отсталостью. Из них около 700 тыс. – это дети до 18 лет [1]. Одними из ключевых причин когнитивных нарушений и умственной отсталости являются наследственные. В последние годы особое внимание уделяется роли определенных генов в патогенезе этих состояний. Одним из таких генов является *CNOT3*, который участвует в регуляции экспрессии генов и поддержании клеточного гомеостаза. Мутации в гене *CNOT3* могут приводить не только к умственной отсталости и когнитивным нарушениям, но и к другим клиническим проявлениям, связанным с нарушением метаболизма и функционирования клеток [2]. Генетическое расстройство, связанное с мутацией в гене *CNOT3*, представляет собой чрезвычайно редкое малоизученное заболевание, научных публикаций по данной проблеме недостаточно. Согласно данным медицинской литературы за 2023 г., зарегистрировано около 25 случаев, охватывающих как педиатрическую, так и взрослую

¹ <https://data.who.int/countries/643>.

● **Рисунок 1.** Моделирование пространственной структуры белка CNOT3-201 с помощью AlphaFold 2.3.2

● **Figure 1.** CNOT3-201 protein spatial structure modelling using AlphaFold 2.3.2



<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000088038-CNOT3/structure+interaction>

возрастные группы². В перспективе количество диагностированных случаев будет возрастать вследствие повышения уровня осведомленности медицинского сообщества относительно данного заболевания и расширения практики генетического тестирования.

БЕЛОК CNOT3

Белок CNOT3 (CCR4-NOT transcription complex subunit 3) кодируется геном *CNOT3* и является субъединицей комплекса CCR4-Not deadenylase³ (*puc. 1*).

Основные функции белка CNOT3:

- CNOT3 подавляет активность генов, которые могут нарушать работу бета-клеток поджелудочной железы, ответственных за синтез инсулина⁴.
- Участвует в дифференцировке В-клеток. CNOT3 активируется во время превращения про-В-клеток в пре-В-клетки.
- Регулирует деаденирование (удаление поли(А)-хвоста) мРНК, обеспечивает стабильность мРНК и тем самым регулирует трансляцию.
- Участвует в поддержании идентичности эмбриональных стволовых клеток, предотвращая их дифференцировку.
- Участвует в постнатальных функциях печени.
- Обеспечивает поддержание гомеостаза в кардиомиоцитах.
- Участвует в резорбции кости.

CNOT3 – многофункциональный белок, играющий ключевую роль в регуляции различных биологических процессов. Его дисфункция связана с развитием диабета, онкологических заболеваний и генетических нарушений.

CNOT3-СИНДРОМ

CNOT3-синдром – аутосомно-доминантный синдром, ассоциированный с мутацией в гене *CNOT3*. Представляет собой редкое заболевание, характеризующееся задержкой психомоторного развития и оказывающее негативное влияние на когнитивные способности и поведенческие особенности пациента. Как и в случае большинства наследственных патологий, степень выраженности и вариабельность симптомов могут значительно различаться у разных пациентов. Расстройство, ассоциированное с дефектом гена *CNOT3*, обусловлено специфическими генетическими изменениями, классифицируемыми как патогенные варианты в компоненте CCR4-NOT транскрипционного комплекса, субъединице 3 (CNOT3). Ген *CNOT3* расположен на длинном плече хромосомы 19, в локусе 19q13.42 (*puc. 2*).

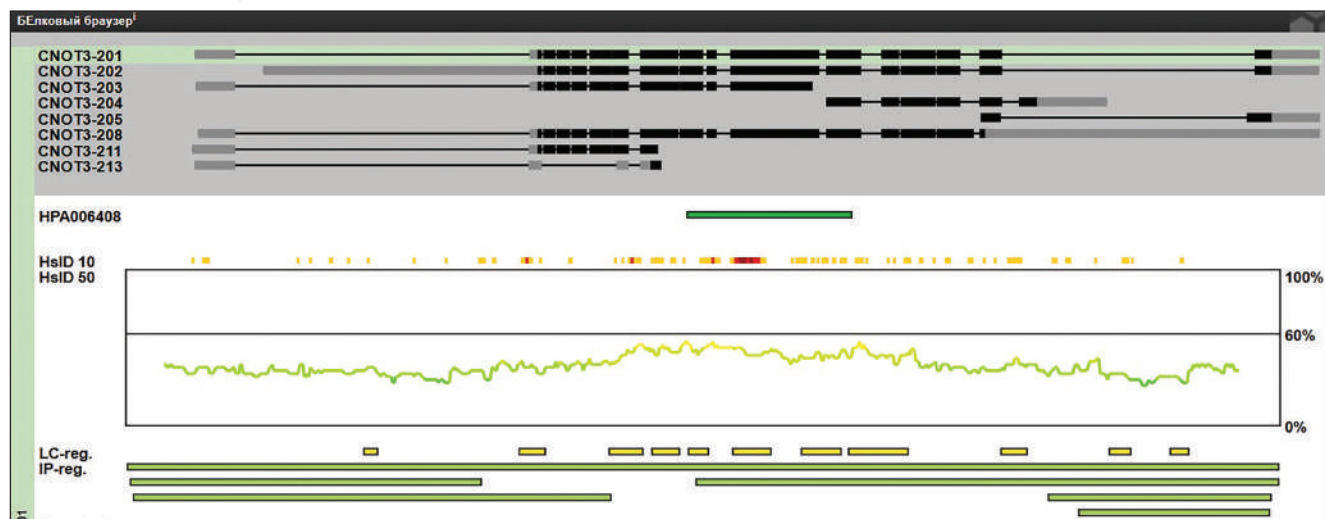
² <https://rarechromo.org/media/singlegeneinfo/Single%20Gene%20Disorder%20Guides/CNOT3-related%20Disorder%20QFN.pdf>.

³ Ibid.

⁴ The human protein atlas. Available at: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000088038-CNOT3/structure+interaction#interaction>.

● **Рисунок 2.** Отдельные варианты сплайсинга, а также схематические структуры транскриптов, включая экзоны, интроны и 5'-нетранслируемые области для различных изоформ

● **Figure 2.** Individual splice variants and a schematic representation of the structure of transcripts, including exons, introns, and 5'-untranslated regions for different isoforms



<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000088038-CNOT3/structure+interaction>

Механизм развития

В процессе оплодотворения происходит слияние генетического материала, содержащегося в яйцеклетке и сперматозоиде, что приводит к формированию зиготы, которая претерпевает дробление и дает начало новому организму. Этот процесс не является абсолютно точным, и в генетическом материале потомков могут возникать случайные изменения, которые отсутствуют в ДНК их родителей. Такие мутации возникают естественным образом и не зависят от внешних воздействий. Подобные изменения происходят у всех людей, однако их влияние на здоровье и развитие становится значимым только в случае, если затрагиваются ключевые гены. В некоторых случаях у детей, страдающих от расстройств, связанных с геном *CNOT3*, изменения в этом гене возникают спонтанно (*de novo*) и не обнаруживаются у их родителей. В других случаях мутация может быть унаследована от одного из родителей, который также является носителем данного варианта гена. В каждой соматической клетке человеческого организма присутствуют две копии хромосомы 19. Вследствие этого имеется две копии гена *CNOT3*. Ген *CNOT3* кодирует белок CNOT3, который является важным компонентом сложной регуляторной системы, контролирующей экспрессию других генов. Патогенные варианты гена *CNOT3*, ассоциированные с развитием генетически обусловленного расстройства, могут приводить к нарушению синтеза белка CNOT3 или к потере его функции. В связи с тем, что CNOT3-синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, для проявления клинических признаков достаточно мутации в одной из двух копий гена *CNOT3*, локализованного на аутосоме [3].

Какова же вероятность возникновения данного заболевания?

Вероятность возникновения наследственного заболевания у ребенка зависит от генетического профиля родителей. При выявлении *de novo* мутации в гене

CNOT3 риск повторного рождения ребенка с нарушением, связанным с мутацией в гене *CNOT3*, минимален и составляет менее 1%, поскольку патогенный вариант отсутствует у обоих родителей. Однако сохраняется крайне низкая вероятность при гонадном мозаицизме, когда патогенный вариант присутствует в половых клетках одного из родителей. В случае обнаружения патогенного варианта у одного из родителей вероятность передачи потомству обычно составляет 50%. Врач-генетик может предоставить индивидуальные рекомендации для каждой семьи, учитывая специфику выявленного генетического нарушения.

Клинические проявления CNOT3-синдрома

У большинства пациентов с дефектом в гене *CNOT3* наблюдаются следующие клинические проявления [4]:

- Задержка психомоторного развития.
- Когнитивные нарушения или умственная отсталость.
- Речевые и языковые расстройства (варьируются от неспособности формулировать полноценные предложения до отсутствия вербальной коммуникации).
- Гипотония (сниженный мышечный тонус).
- Задержка в развитии основных моторных функций (координация и ходьба).
- Задержка физического развития, преимущественно роста.

Кроме того, могут присутствовать следующие сопутствующие признаки:

- Нейроповеденческие отклонения, характерные для расстройств аутистического спектра (РАС).
- Судорожные приступы и эпилептический синдром.
- Аномалии структуры головного мозга, выявляемые при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ).
- Офтальмологические расстройства: косоглазие
- Особенности лицевого скелета (специфический фенотипический паттерн не определен) [5].

Диагностика

Диагностика CNOT3-синдрома представляет собой сложный процесс, который требует применения современных молекулярно-генетических методов. Стандартное кариотипирование не может быть использовано для диагностики CNOT3-синдрома, т. к. этот метод ориентирован на выявление геномных мутаций (анеуплоидии и полиплоидии) и крупных хромосомных перестроек, делеций и дупликаций. CNOT3-синдром обусловлен точечными мутациями и микроделециями, которые не могут быть обнаружены с помощью стандартного кариотипирования. Если CNOT3-синдром обусловлен микроделцией, мы можем диагностировать его, используя хромосомный микроматричный анализ (ХМА). ХМА позволяет выявлять микроделеции и микродупликации, которые могут быть причиной заболевания. ХМА является методом первой линии после стандартного кариотипирования при подозрении на наследственные заболевания [6, 7]. Основные клинические показания для проведения ХМА – внутриутробная задержка роста, задержка психоречевого развития, задержка психомоторного развития, нарушения интеллектуального развития, черепно-лицевые дисморфии, множественные врожденные аномалии развития, мышечная гипотония, судороги и эпилепсия. В тех случаях, когда CNOT3-синдром является точечной мутацией, он не может быть определен с помощью ХМА. В диагностике точечных мутаций гена применяются полноэкзомное (WES) и полногеномное (WGS) секвенирование с последующим подтверждением секвенированием по Сэнгеру. Полноэкзомное секвенирование позволяет исследовать все кодирующие участки генов – экзоны. Полногеномное секвенирование представляет собой более широкий подход и включает анализ всего генома, включая как кодирующие, так и не кодирующие регионы.

Лечение

На данный момент CNOT3-синдром не поддается специфическому лечению. Тем не менее установление диагноза позволяет осуществлять динамическое наблюдение и проводить терапию, направленную на управление симптомами и улучшение качества жизни пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Ч. 10 лет, прибывшая из Кабардино-Балкарии, поступила 18.06.2025 г. в гастроэнтерологическое отделение ДГКБ имени З.А. Башляевой (главный врач д.м.н., профессор И.М. Османов, лечащий врач Ж.В. Полякова) с жалобами на боли в животе, тошноту, головные боли. Из анамнеза известно, что девочка родилась от первой беременности, первых срочных самостоятельных родов на 40-й нед., протекавших без осложнений. Масса при рождении составляла 2910 г, длина 48 см. Грудное вскармливание до 3 мес. Так как девочка плохо набирала вес (200–400 г/мес), подключена смесь, грудное вскармливание самостоятельно отменено. При дополнительном сборе анамнеза выяснено, что у девочки с 2 лет проявления атопического дерматита, связанные с пищевой сенсibilизацией, перианальный дерматит. Наблюдалась у д.м.н., профессора И.Н. Захаровой,

находилась на безмолочной, безглютеновой диете, получала пробиотики, витамин Д, панкреатин, препарат, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен, специализированную гипоаллергенную сухую смесь для кормления на основе аминокислот – с положительным эффектом в виде прибавки веса. В июне 2019 г. в связи с жалобами на кожный зуд, недостаточную прибавку в массе (аппетит сохранен, стул 1 раз в день большим объемом) проведена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с биопсией: дистальный рефлюкс-эзофагит (катаральный), гастрит, дуоденит. Получала гастропротективную терапию. Девочка наблюдается у невролога с диагнозом «Задержка психического развития» (ЗПР), в настоящее время терапию не получает.

Перенесла тонзиллотомию, аденоотомию, коррекцию косягласия. Вакцинация согласно национальному календарю прививок по возрасту, последние 2 мес. не вакцинирована (медотвод). Семейный анамнез: у мамы диффузный нетоксический зоб, у прабабушки со стороны матери СД2.

В связи с избыточным оволосением (пубархе с рождения), жалобами на повышенный аппетит, прибавку в весе последние 2 года консультирована эндокринологом (16.06.2025 г.) в КДЦ ДГКБ им. З.А. Башляевой: у девочки имеет место быть синдром неправильного пубертата, что требует исключения врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), неклассическая форма. Задержка физического развития, возможно, носит синдромальный характер.

В день обращения оценены антропометрические показатели ребенка: рост/длина тела 129 см, масса тела 31 кг, индекс массы тела (ИМТ) 18,6 кг/м²; SDS роста: -1,49, SDS ИМТ: 0,63, что позволяет судить о задержке линейного роста.

При физикальном осмотре кожные покровы физиологической окраски, чистые от сыпи, подкожно-жировая клетчатка (ПЖК) развита удовлетворительно, обращает на себя внимание дисморфические черты лица: эпикантус, правосторонний птоз, широко посаженные глаза, короткий нос, удлиненное лицо, а также оволосение над верхней губой, на пояснице, бедрах, вокруг сосков (гирсутизм 21 балл по шкале Ферримана – Галвея). Наружные половые органы развиты по женскому типу. Половое развитие по Таннер Ma1-2, P3-4, mensis abs. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 уд/мин. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) 19 в минуту. Щитовидная железа 0 степени по ВОЗ, клинически эутиреоз. Язык розового цвета, влажный, с белым налетом по центру. Живот при пальпации: мягкий, болезненный в нижних отделах, спастического характера. Стул: оформленный, без патологических изменений, склонный к запорам.

По результатам лабораторно-инструментального обследования в рамках круглосуточного стационара: клинический анализ крови без отклонений, СОЭ до 12 мм/ч, коагулограмма без патологии. В биохимическом анализе крови снижение ферритина до < 10 нг/мл (N > 30), что указывает на латентный железодефицит. Гормональный профиль щитовидной железы в норме. По результатам аллергодиагностики общий IgE в пределах нормальных значений. Выявлена сенсibilизация очень низкого

класса к аллергену яйца. Иммунограмма без отклонений. Серодиагностика целиакии отрицательна. По рекомендации эндокринолога оценены дополнительно показатели глюкозы, гликированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин, С-пептид, соматомедин С – без отклонений. Был проведен ряд ультразвуковых исследований (УЗИ): УЗИ брюшной полости – эхопризнаки диффузных изменений поджелудочной железы, гиперсекреции желудка. УЗИ полых органов, щитовидной железы и парашитовидных желез, надпочечников, матки и придатков трансабдоминальное – эхопризнаков структурных изменений не выявлено. УЗИ грудных желез – эхопризнаки формирования протоковой системы (?) справа. Рекомендована консультация детского гинеколога. В связи с жалобами на головные боли проведена электроэнцефалография (ЭЭГ) 21.06.2025 г. – эпилептических приступов, паттернов эпилептических приступов и типичной эпилептиформной активности в ходе исследования не зарегистрировано. Периодическое региональное дельта-замедление в затылочных областях $D > S$ или $S > D$. Учитывая основные жалобы на боли в животе и тошноту, девочке проведено эндоскопическое исследование. По результатам ЭГДС органической патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта не выявлено. Гистологическое исследование: морфологическая картина слабо выраженного хронического неактивного поверхностного гастрита антрального отдела желудка. При окраске толудиновым синим палочки *Helicobacter pylori* не обнаружены. Фиброколоноскопия (ФКС) – эндоскопическая картина лимфоидной гиперплазии терминального отдела подвздошной кишки, очаговый колит. Гистологическое исследование: очаговая лимфофолликулярная гиперплазия толстой кишки.

Стационарный план обследования завершен. Ребенок выписан домой с рекомендациями по лечению выявленных патологий (тримебутин 50 мг 3 раза в день, эзомепразол 20 мг 1 раз в день, витамин Д 2000 МЕ), контроль ферростатуса через 1 мес. с последующим решением о заместительной терапии железом. Также рекомендовано наблюдение врача-гинеколога, эндокринолога, гастроэнтеролога, участкового педиатра, консультация врача-генетика. Врачом-генетиком назначен ХМА.

Заключение: выявлена микроделеция $arr[hg38] 19q13.42$ (53793646-54194550). В область данной микроделеции входят следующие гены, мутации с потерей функции

или делеции которых могут приводить к клиническим проявлениям:

CNOT3 связан с особенностями психоречевого развития, степень проявления которых может варьироваться от легких до тяжелых, и другими особенностями. Детям с вариантами в данном гене обычно требуется поддержка при обучении.

NLRP12 ассоциирован с аутовоспалительным заболеванием, характеризующимся эпизодической и рецидивирующей сыпью, крапивницей, артралгией, миалгией и головной болью.

PRKCG ассоциирован с развитием спиноцеребеллярной атаксии. Средний возраст манифестации составляет 40 лет (диапазон от 21 до 59 лет), наиболее распространенная характеристика состояния – расстройство походки.

PRPF31 ассоциирован с развитием пигментного ретинита.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с расстройством, ассоциированным с наличием полиморфного варианта гена *CNOT3*, нуждаются в постоянном наблюдении со стороны мультидисциплинарной команды высококвалифицированных специалистов. В состав такой команды должны входить врач-генетик, педиатр, специалист по оценке нервно-психического развития, невролог, а также при наличии соответствующих клинических показаний врач-эпилептолог. Для данной категории пациентов могут быть рекомендованы специализированные виды медицинской помощи, включающие логопедические, физиотерапевтические и/или эрготерапевтические вмешательства. Кроме того, целесообразно проведение регулярных консультаций с врачом, специализирующимся на вопросах развития. К тому же, что немаловажно, данным пациентам необходимо предоставить в общеобразовательных учреждениях дополнительную педагогическую поддержку, а некоторым детям – обучение в специализированных образовательных учреждениях. Исследования в данной области продолжаются, и дальнейшее изучение направлено на более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе данного расстройства, а также на разработку эффективных методов диагностики и лечения.



Поступила / Received 10.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.08.2025

Принята в печать / Accepted 01.09.2025

Список литературы / References

- Макаров ИВ. Умственная отсталость у детей и подростков: клинические рекомендации. 2015. Режим доступа: https://psychiatr.ru/download/2303?view=1&name=KP_YO.pdf
- Lee CG, Kim HJ, Seol CA, Ki CS. Novel In-Frame Deletion CNOT3 Variant in a Family With Intellectual Developmental Disorder With Speech Delay and Dysmorphic Facies. *Neurol Genet*. 2024;10(1):e200116. <https://doi.org/10.1212/NXG.000000000200116>.
- Mostafa D, Yanagiya A, Georgiadou E, Wu Y, Stylianides T, Rutter GA et al. Loss of β -cell identity and diabetic phenotype in mice caused by disruption of CNOT3-dependent mRNA deadenylation. *Commun Biol*. 2020;3(1):476. <https://doi.org/10.1038/s42003-020-01201-y>.
- Meyer R, Begemann M, Demuth S, Kraft F, Dey D, Schüller H et al. Inherited cases of CNOT3-associated intellectual developmental disorder with speech delay, autism, and dysmorphic facies. *Clin Genet*. 2020;98(4):408–412. <https://doi.org/10.1111/cge.13819>.
- Ly J, Ming WJ, Zheng Y, Xu S, Fang GL, Zhang Q et al. A novel pathogenic variant in CNOT3 causing neurodevelopmental delay and epilepsy. *Seizure*. 2023;107:104–106. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2023.03.022>.
- Martin R, Splitt M, Genevieve D, Aten E, Collins A, de Bie CI et al. De novo variants in CNOT3 cause a variable neurodevelopmental disorder. *Eur J Hum Genet*. 2019;27(11):1677–1682. <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0413-6>.
- Лебедев ИН, Шилова НВ, Юров ИЮ, Малышева ОВ, Твеленева АА, Миньженкова МЕ и др. Рекомендации Российского общества медицинских генетиков по хромосомному микроматричному анализу. *Медицинская генетика*. 2023;22(10):3–47. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47>.
- Лебедев ИН, Шилова НВ, Юров ИЮ, Малышева ОВ, Твеленева АА, Миньженкова МЕ et al. Guidelines of the Russian Society of Medical Geneticists for Chromosomal Microarray Analysis. *Medical Genetics*. 2023;22(10):3–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2023.10.3-47>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.М. Османов, И.Д. Майкова, И.Н. Захарова, О.В. Шулешко

Концепция и дизайн исследования – Е.Е. Баранова

Написание текста – Е.А. Афона, Е.Е. Ефремова

Сбор и обработка материала – Е.Е. Баранова, Е.А. Афона, Е.В. Скоробогатова, Ж.В. Полякова

Обзор литературы – Е.А. Афона

Анализ материала – Е.Е. Ефремова, Е.Е. Баранова

Статистическая обработка – Е.Е. Баранова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Ismail M. Osmanov, Irina D. Maykova, Irina N. Zakharova, Oksana V. Shuleshko

Study concept and design – Elena E. Baranova

Text development – Elizaveta A. Afana, Ekaterina E. Efremova

Collection and processing of material – Elena E. Baranova, Elizaveta A. Afana, Ekaterina V. Skorobogatova, Zhanna V. Polyakova

Literature review – Elizaveta A. Afana

Material analysis – Ekaterina E. Efremova, Elena E. Baranova

Statistical processing – Elena E. Baranova

Approval of the final version of the article – Irina N. Zakharova

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:

Баранова Елена Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>; baranova.gen@gmail.com

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>

Майкова Ирина Дмитриевна, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; idmaykova@yandex.ru

Скоробогатова Екатерина Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующая гастроэнтерологическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>; katrinscor@mail.ru

Полякова Жанна Владимировна, врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; PolyakovaZV@zdrav.mos.ru

Ефремова Екатерина Евгеньевна, клинический консультант научно-медицинского отдела, «Эвоген»; 115191, Россия, Москва, 4-й Рощинский проезд, д. 20, стр. 5; <https://orcid.org/0009-0002-6570-225X>; Katyaefremova18@yandex.ru

Шулешко Оксана Витальевна, врач-невролог, заведующая консультативно-диагностическим отделением, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Афона Elizaveta Андреевна, ординатор кафедры педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; dr.afana_elizaveta@outlook.com

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

Information about the authors:

Elena E. Baranova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Medical Genetics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>; baranova.gen@gmail.com

Ismail M. Osmanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev 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>

Irina D. Maykova, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; idmaykova@yandex.ru

Ekaterina V. Skorobogatova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Gastroenterology Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-9227-9378>; katrinscor@mail.ru

Zhanna V. Polyakova, Gastroenterologist in the Gastroenterology Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; PolyakovaZV@zdrav.mos.ru

Ekaterina E. Efremova, Clinical Consultant of the Scientific and Medical Department, Evogen LLC; 20, Bldg. 5, 4th Roshchinsky Proezd, Moscow, 115191, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-6570-225X>; Katyaefremova18@yandex.ru

Oksana V. Shuleshko, Neurologist, Head of the Consultative and Diagnostic Department, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; dgkb-bashlyaevoy@zdrav.mos.ru

Elizaveta A. Afana, Resident of Academician G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; dr.afana_elizaveta@outlook.com

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

Ситостеролемиа – редкое заболевание с тяжелыми клиническими проявлениями

И.И. Пшеничникова^{1,2,3}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, И.Н. Захарова¹, В.В. Пупыкина¹, С.Н. Борзакова^{1,2,3}, Н.Д. Тележникова², Е.С. Сластикова^{4,5}, Д.И. Садыкова⁵, П.А. Васильев⁶, Е.Ю. Захарова⁶, М.В. Ежов⁷

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Баженовой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Республиканский центр липидологии для детей, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140

⁵ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

⁶ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1

⁷ Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

Резюме

Ситостеролемиа – редкая аутосомно-рецессивная дислипидемия, обусловленная нарушением работы переносчиков стеролов, что ведет к избыточному всасыванию и недостаточной экскреции растительных стеролов и холестерина. Клиническая картина варьирует от ксантоматоза до раннего атеросклероза и гематологических нарушений, нередко имитируя семейную гиперхолестеринемию. В статье представлены три клинических наблюдения, иллюстрирующие диагностические трудности и эффективность патогенетической терапии. *Клинический случай 1:* пациентка 15 лет с тяжелой гиперхолестеринемией и отрицательными результатами тестирования на классические гены семейной гиперхолестеринемии; полногеномное секвенирование выявило два варианта в *ABCG8* (*c.1269G>T, p.Glu423Asp; c.322+456C>T*). Диета с низким содержанием фитостеролов и эзетимиб обеспечили достижение целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности. *Клинический случай 2:* пациент 21 года с ранним генерализованным ксантоматозом и крайне высокими уровнями фитостеролов; выявлен нонсенс-вариант *ABCG8 c.1083G>A, p.Trp361Ter*. Назначение эзетимиба в сочетании с секвестрантом желчных кислот привело к выраженному снижению холестерина. *Клинический случай 3:* мальчик 2 лет 7 мес. с множественными ксантомами; установлена компаунд-гетерозиготность *ABCG8 (c.1715T>C, p.Leu572Pro; c.883G>A, p.Gly295Arg)*. На фоне эзетимиба достигнуто существенное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности и регресс ксантом. Наблюдения подтверждают необходимость количественного определения фитостеролов и расширенного генетического поиска при «нетипичной семейной гиперхолестеринемии». Базой лечения остаются строгие диетические ограничения и эзетимиб; эффективность статинов ограничена. Раннее распознавание улучшает прогноз и снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ситостеролемиа, *ABCG5/ABCG8*, фитостеролы, эзетимиб, гиперхолестеринемия у детей

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Пупыкина ВВ, Борзакова СН, Тележникова НД, Сластикова ЕС, Садыкова ДИ, Васильев ПА, Захарова ЕЮ, Ежов МВ. Ситостеролемиа – редкое заболевание с тяжелыми клиническими проявлениями. *Медицинский совет.* 2025;19(19):268–279. <https://doi.org/10.21518/ms2025-491>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitosterolemia is a rare disease with severe clinical manifestations

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3}, Pshenichnikovaii@rmapo.ru, Irina N. Zakharova¹, Viktoria V. Pupykina¹, Svetlana N. Borzakova^{1,2,3}, Natalia D. Telezhnikova², Evgeniia S. Slastnikova^{4,5}, Dinara I. Sadykova⁵, Peter A. Vasiluev⁶, Ekaterina Yu. Zakharova⁶, Marat V. Ezhov⁷

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

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ Republican Center of Lipidology for Children, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia

⁵ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia

⁶ Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia

⁷ 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

Abstract

Sitosterolemia is a rare autosomal recessive dyslipidemia caused by a defect in sterol transporters, leading to excess absorption and insufficient excretion of plant sterols and cholesterol. The clinical picture ranges from xanthomatosis to early atherosclerosis and hematological disorders, often mimicking familial hypercholesterolemia. Three clinical observations are presented, illustrating the diagnostic difficulties and the effectiveness of pathogenetic therapy. *Case 1*: a 15-year-old female patient with severe hypercholesterolemia and negative results of testing for the classic genes of familial hypercholesterolemia; whole-genome sequencing revealed two variants in *ABCG8* (*c.1269G>T, p.Glu423Asp; c.322+456C>T*). A diet low in phytosterols and ezetimibe ensured the achievement of target values of low-density lipoprotein cholesterol. *Case 2*: a 21-year-old patient with early generalized xanthomatosis and extremely high phytosterol levels; a nonsense variant of *ABCG8* *c.1083G>A, p.Trp361Ter* was detected. Administration of ezetimibe in combination with a bile acid sequestrant resulted in a significant decrease in cholesterol. *Case 3*: a boy aged 2 years 7 months with multiple xanthomas; compound heterozygosity of *ABCG8* (*c.1715T>C, p.Leu572Pro; c.883G>A, p.Gly295Arg*) was detected. Ezetimibe resulted in a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol and regression of xanthomas. These observations confirm the need for quantitative determination of phytosterols and extended genetic search in "atypical familial hypercholesterolemia". Strict dietary restrictions and ezetimibe remain the basis of treatment; the effectiveness of statins is limited. Early recognition improves prognosis and reduces the risk of cardiovascular complications.

Keywords: sitosterolemia, *ABCG5/ABCG8*, phytosterols, ezetimibe, hypercholesterolemia in children

For citation: Pshenichnikova II, Zakharova IN, Pupykina VV, Borzakova SN, Telezhnikova ND, Slastnikova ES, Sadykova DI, Vasiluev PA, Zakharova EYu, Ezhov MV. Sitosterolemia is a rare disease with severe clinical manifestations. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):268–279. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-491>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Ситостеролемиа (OMIM #210250, #618666) – редкое аутосомно-рецессивное заболевание, вызванное мутациями в генах *ABCG5* или *ABCG8*. Распространенность оценивается как 1 на 200 000 человек, однако генетические исследования указывают на потенциально более высокую распространенность, особенно среди определенных этнических групп [1]. Дисфункция белков-транспортёров приводит к повышенному всасыванию и сниженной экскреции фитостеролов (ситостерол, кампестерол, стигмастерол) и холестерина, вызывая их накопление в сыворотке крови [2]. Впервые описанная в 1974 г. [3], ситостеролемиа проявляется ксантомами, преждевременным атеросклерозом, гемолитической анемией и макротромбоцитопенией [4]. Клиническая картина варьирует в зависимости от диетического потребления фитостеролов, отличая заболевание от семейной гиперхолестеринемии (СГХС) [5].

Цель статьи – обобщить данные о патогенезе, клинических проявлениях, диагностике и лечении ситостеролемии, проанализировать три клинических случая, предложить алгоритм дифференциальной диагностики и подчеркнуть необходимость раннего выявления для улучшения прогноза.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ПАТОГЕНЕЗ

Недавние генетические исследования показывают, что ситостеролемиа может быть более распространенной, чем считалось ранее. Например, мутации *ABCG8* чаще встречаются в азиатских популяциях [6]. По данным Exome Aggregation Consortium, примерно 1 из 220 человек является

носителем мутаций с потерей функции в генах *ABCG5* или *ABCG8*, что соответствует частоте гомозиготных или компаунд-гетерозиготных случаев около 1 на 200 000 [1]. Среди частых мутаций выделяются *c.1166G>A/p.Arg389His* и *c.1256G>A/p.Arg419His* в гене *ABCG5* [6]. Геномно-ассоциативные исследования (GWAS) выявили связь вариантов *ABCG5/ABCG8* с повышенным уровнем холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) и риском ишемической болезни сердца (ИБС) [6, 7].

Патогенез обусловлен дисфункцией гетеродимеров *ABCG5/ABCG8*, транспортирующих фитостеролы и холестерин в кишечнике и печени [6, 8]. Эти белки взаимодействуют с транспортером NPC1L1, регулируя всасывание стеролов. Мутации нарушают их транспорт, вызывая накопление фитостеролов в сыворотке [5]. Накопление фитостеролов в мембранах клеток крови приводит к гематологическим аномалиям, включая гемолиз и макротромбоцитопению, возможно, за счет изменения текучести мембран и нарушения сигнальных путей [6].

Ранняя диагностика с помощью измерения уровня фитостеролов и генетического тестирования позволяет отличить ситостеролемию от СГХС и назначить эффективное лечение, включая диетические ограничения и эзетимиб [4]. *Табл. 1* суммирует ключевые аспекты патогенеза и диагностические критерии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Клинические проявления ситостеролемии чрезвычайно вариабельны: от полностью бессимптомного течения до тяжелых сердечно-сосудистых и гематологических осложнений, что обуславливает трудности раннего распознавания

● **Таблица 1.** Сравнение сидостеролемии и семейной гиперхолестеринемии
 ● **Table 1.** Comparative analysis of sitosterolemia and familial hypercholesterolemia

Аспект	Сидостеролемия	Семейная гиперхолестеринемия
Патогенные варианты в генах	<i>ABCG5, ABCG8</i>	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>
Основной дефект	Повышенное всасывание фитостеролов и холестерина	Нарушение усвоения ХС ЛНП тканями
Клинические признаки	Ксантомы, атеросклероз, гемолиз, макротромбоцитопения	Ксантомы, атеросклероз
Диагностика	Уровень фитостеролов > 10 мкг/мл, генетическое тестирование	Уровень ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л у взрослых и > 4,0 ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование
Терапия	Диета, эзетимиб	Диета, статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9

Примечание. ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

и частые диагностические ошибки [9]. Типичным дерматологическим маркером служат ксантомы – кожные, сухожильные, туберозные, которые нередко обнаруживаются у детей и молодых людей и могут быть более выражены, чем при гетерозиготной СГХС, даже на фоне умеренного повышения ХС ЛНП [4]. На сосудистом уровне накопление холестерина в интима артерий ускоряет формирование атеросклеротической бляшки и предрасполагает к ранним клиническим событиям: стенокардии, инфаркту миокарда, а также к дегенеративному стенозу аортального клапана (у мужчин до 45 лет, у женщин до 55 лет) [10].

Гематологические нарушения занимают отдельное место в клинической картине. У 25–35% пациентов развивается гемолитическая анемия, связанная с встраиванием фитостеролов в мембраны эритроцитов, появлением стоматоцитов и хроническим гемолизом; клинически это проявляется утомляемостью, умеренной желтухой и снижением уровня гемоглобина [11]. У 20–30% больных отмечается макротромбоцитопения со снижением числа и увеличением размеров тромбоцитов, что обусловлено мембранной дисфункцией тромбоцитов и может сопровождаться повышенной кровоточивостью [11]. Приблизительно у 15% пациентов определяется спленомегалия, что может быть следствием хронического гемолиза и активации экстрамедуллярного кроветворения, особенно при выраженных гематологических проявлениях [9].

У части больных развиваются воспалительные поражения суставов с артралгиями и эпизодами артрита, вероятно, опосредованные накоплением стеролов в тканях [2]. В ряде случаев описаны поражения печени – от латентных изменений до так называемого «криптогенного» гепатита. Редко формируется цирроз, требующий трансплантации печени или приводящий к летальному исходу [9].

В целом фенотип сидостеролемии отличается значительной гетерогенностью: у одних пациентов регистрируются лишь незначительные гематологические отклонения, преимущественно в детском возрасте, тогда как у других клинические признаки долго отсутствуют и манифестируют уже во взрослой жизни [4, 12].

У детей раннего возраста заболевание может дебютировать выраженными кожными ксантомами и существенным повышением ХС ЛНП, особенно при искусственном

вскармливании смесями с высоким содержанием растительных стеролов. Перевод на казеиновые смеси с низким уровнем фитостеролов приводит к постепенной регрессии ксантом, хотя концентрации фитостеролов в крови остаются повышенными [4]. Такой наблюдаемый ответ на диетическую модификацию подтверждает ключевое значение абсорбции фитостеролов в патогенезе заболевания и подчеркивает необходимость ранней нутритивной коррекции у детей [13].

ДИАГНОСТИКА

Диагностика сидостеролемии требует комплексного подхода, включающего клиническую оценку, лабораторные исследования и генетическое тестирование. Основная цель – выявить повышенные уровни растительных стеролов и исключить другие липидные расстройства, такие как СГХС [2].

Клинические критерии диагностики сидостеролемии

В соответствии с обновленными японскими диагностическими рекомендациями [4], установление диагноза «сидостеролемия» опирается на совокупность клинических, лабораторных и генетических данных. Диагностическая модель включает следующие компоненты:

А. Клинические признаки:

- наличие кожных или сухожильных ксантом;
- преждевременное развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний: манифестация ИБС у мужчин младше 45 лет и женщин младше 55 лет.

В. Лабораторные показатели:

- повышение уровня сидостерола в сыворотке крови ≥ 10 мкг/мл (1 мг/дл; 10 мг/л).

С. Исключение других заболеваний:

- проведение дифференциальной диагностики с наследственной формой гиперхолестеринемии (включая гетерозиготную СГХС) и церебросухожильным ксантоматозом.

Д. Генетическое подтверждение:

- идентификация патогенных или вероятно патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8*.

На основании сочетания указанных критериев предложена следующая классификация степени достоверности диагноза:

■ **Достоверный диагноз:** соответствие всем четырем критериям (А-1, В-1, С, D).

■ **Вероятный диагноз:** соответствие клиническим признакам, лабораторным данным и исключение альтернативной патологии (А-1, В-1, С) при отсутствии генетического подтверждения.

■ **Возможный диагноз:** наличие типичных клинических проявлений (А-1 и А-2) и повышенного уровня ситостерола в сыворотке крови (В-1) при отсутствии данных о проведенной дифференциальной диагностике и/или генетическом анализе.

Лабораторная диагностика ситостеролемии

Ключевым методом подтверждения ситостеролемии является количественное определение фитостеролов в сыворотке крови. У пациентов наблюдается значительное повышение уровней ситостерола (>10 мкг/мл; норма: 0,99–3,88 мкг/мл у мужчин, 1,03–4,45 мкг/мл у женщин), кампестерола (>7 мкг/мл; норма: 0,7–2,8 мкг/мл) и стигмастерола (>1 мкг/мл; норма: 0,1–0,5 мкг/мл) [4]. Поскольку стандартные биохимические тесты не выявляют фитостеролы, применяются специализированные методы.

Газовая хроматография–масс-спектрометрия: золотой стандарт благодаря высокой чувствительности и специфичности, но ограничена высокой стоимостью и доступностью.

Высокоэффективная жидкостная хроматография: более доступна, но менее точна при низких концентрациях фитостеролов.

Газовая хроматография: используется реже из-за меньшей специфичности [2].

Уровень ХС ЛНП варьирует от нормального до повышенного (2,6–7,8 ммоль/л) в зависимости от генетических мутаций и диетического потребления фитостеролов [10]. Ограниченная доступность газовой хроматографии–масс-спектрометрии подчеркивает необходимость разработки более простых и экономичных методов анализа фитостеролов для рутинной практики.

Генетическое тестирование

Генетическая верификация основывается на выявлении биаллельных (гомозиготных либо компаунд-гетерозиготных) патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8* с использованием секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS), таргетных панелей или подтверждающего секвенирования по Сэнгеру. Это позволяет уточнить этиологию заболевания и организовать каскадный семейный скрининг. В азиатских популяциях неоднократно описаны рецидивирующие варианты *ABCG5 c.1166G>A (p.Arg389His)* и *c.1256G>A (p.Arg419His)*, тогда как в европейских когортах спектр генетических изменений более гетерогенен и чаще вовлекает *ABCG8*. Указанные популяционные различия необходимо учитывать при интерпретации результатов генетического тестирования [9].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ситостеролемии базируется на сопоставлении клинических данных с результатами биохимических исследований и молекулярно-генетического тестирования (табл. 2). Прежде всего необходимо разграничение с СГХС, для которой типичны устойчивое повышение ХС ЛНП и семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний. При СГХС уровни фитостеролов остаются в пределах нормы, а ксантоматоз обусловлен выраженным повышением ХС ЛНП [4]. Для ситостеролемии характерны переменные значения ХС ЛНП, диспропорционально выраженные ксантомы и повышение уровня фитостеролов [14].

В дифференциально-диагностический ряд включают аутомно-рецессивную гиперхолестеринемию, связанную с патогенными вариантами в *LDLRAP1* и чаще выявляемую в популяциях с высокой частотой родственных браков; уровни фитостеролов при ней не повышены, что позволяет отграничить данное заболевание от ситостеролемии. Отдельно рассматривается церебросухожильный

● **Таблица 2.** Сравнение ситостеролемии с другими дислипидемиями
● **Table 2.** Comparative analysis of sitosterolemia with other dyslipidemias

Аспект	Ситостеролемия	СГХС	Аутомно-рецессивная СГХС	Церебросухожильный ксантоматоз
Патогенные варианты в генах	<i>ABCG5/ABCG8</i>	<i>LDLR, APOB, PCSK9</i>	<i>LDLRAP1</i>	<i>CYP27A1</i>
Биохимические маркеры	Фитостеролы >10 мкг/мл	Уровень ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л у взрослых и $> 4,0$ ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование	Уровень ХС ЛНП $> 4,9$ ммоль/л у взрослых и $> 4,0$ ммоль/л у детей и подростков младше 16 лет, генетическое тестирование	Холестанол > 1 мг/дл
Клинические признаки	Ксантомы, атеросклероз, гемолиз	Ксантомы, атеросклероз	Ксантомы, атеросклероз	Ксантомы, катаракта, неврологические нарушения
Семейный анамнез	ИБС отсутствует	ИБС частая	ИБС редкая	Неврологические нарушения, диарея
Диагностика	Уровень фитостеролов, NGS	Липидный профиль, NGS	Липидный профиль, NGS	Уровень холестанола, NGS

Примечание. СГХС – семейная гиперхолестеринемия; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

ксантоматоз, для которого характерны ксантомы в сочетании с хронической диареей, ранней катарактой и прогрессирующими неврологическими нарушениями. Лабораторным критерием служит повышение холестерина при нормальных концентрациях фитостеролов [4].

Надежная верификация нозологической принадлежности достигается при интеграции фенотипической оценки с определением целевых биомаркеров (фитостеролы, холестеранол) и последующим генетическим анализом.

ЛЕЧЕНИЕ СИТОСТЕРОЛЕМИИ

Лечение ситостеролемии направлено на снижение уровня фитостеролов и холестерина в плазме, предотвращение сердечно-сосудистых и гематологических осложнений. Основные подходы включают диетические ограничения, фармакологическую терапию и регулярный мониторинг [2].

Диетические ограничения

Целью диетотерапии является максимально возможное снижение нагрузки фитостеролами – ниже типичного популяционного уровня – при сохранении адекватной энергетической ценности и нутритивной полноценности рациона (*приложение 1*: Диетологические рекомендации при ситостеролемии; *приложение 2*: Примерный диетический план на сутки – на сайте журнала Медицинский совет <https://www.med-sovet.pro/jour/manager/files/ms-19-2025-prilozhenie-pshenichnikova-ezetimib.docx>).

Ключевым элементом служит исключение либо резкое ограничение основных пищевых источников фитостеролов: растительных масел и кулинарных жиров/спредов (включая подсолнечное, кукурузное, соевое и др.), маргарина и продуктов, «обогащенных фитостеролами» (йогуртов, напитков, мазевых продуктов с заявленным эффектом снижения холестерина), орехов и семян, изделий из цельного зерна и отрубей (включая мюсли и хлебцы), авокадо, а также продуктов с высоким содержанием какао/шоколада. Отдельно учитываются продукты с высоким содержанием холестерина: субпродукты (печень, мозги), яичный желток, креветки и моллюски допускаются эпизодически и в умеренных количествах с учетом целевых значений ХС ЛНП.

Предпочтение отдают постным источникам белка (курица/индейка без кожи, постная говядина), рыбе – белой или умеренно жирной – как источнику белка и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, молочным продуктам пониженной жирности (молоко 1–2,5%, кисломолочные продукты, творог/йогурт без добавленных растительных масел), очищенным крупам и рафинированным зерновым (белый рис, пшеничная мука без зародышей, макаронные изделия из рафинированной муки), а также овощам и фруктам с низким содержанием фитостеролов (например, картофель, огурец, кабачок, яблоко, груша). Рекомендуются щадящие технологии приготовления – варка, тушение, запекание, гриль без добавления жира; при технологической необходимости масло используют в минимально возможном количестве [9].

В младенческом возрасте при искусственном вскармливании показана замена соевых и иных смесей

с повышенным содержанием растительных стеролов на казеиновые низкофитостерольные формулы, что способствует регрессии ксантом и снижению уровней ХС ЛНП [4]. Динамическое наблюдение включает регулярную оценку липидного профиля и клинического статуса. При длительном соблюдении низкожирового рациона требуется мониторинг статуса жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) с последующей коррекцией выявленных дефицитов. Для повышения приверженности целесообразны ведение пищевого дневника, обучение пациента и членов семьи, а также периодическая корректировка меню, позволяющая поддерживать диетические ограничения без риска нутритивной недостаточности.

Фармакологическая терапия

Эзетимиб (5–10 мг в сутки) – препарат выбора, снижающий всасывание фитостеролов в кишечнике. В тяжелых случаях может применяться холестирамин (4–8 г/сут) для усиления экскреции стеролов. Статины неэффективны, т. к. не влияют на метаболизм фитостеролов [2].

Мониторинг

Рекомендуется измерять уровни фитостеролов и ХС ЛНП каждые 3–6 мес. для оценки эффективности терапии. Целевой уровень ситостерола – снижение на 50% от исходного в течение 6 мес. Регулярное обследование включает электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и анализы крови для контроля гематологических осложнений [4].

Профилактика осложнений

Для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений пациентам рекомендуется вести здоровый образ жизни, включающий регулярные физические упражнения и поддержание нормальной массы тела. У пациентов с уже развитой ИБС лечение ситостеролемии должно сочетаться со стандартными рекомендациями по ведению сердечно-сосудистых заболеваний, включая контроль артериального давления и, при необходимости, антитромбоцитарную терапию [10].

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения имеют решающее значение для предотвращения прогрессирования атеросклероза и улучшения прогноза. Пациентам и их семьям рекомендуется генетическое консультирование для выявления носителей мутаций в генах *ABCG5* или *ABCG8* и профилактики осложнений у родственников [9].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациентка, 15 лет, впервые обследована в сентябре 2023 г. по поводу выраженной гиперхолестеринемии: общий холестерин (ОХС) – 11,3 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,5 ммоль/л, при нормальных значениях холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Клинически отмечался дефицит массы; кожные и сухожильные ксантомы/ксантеллазмы отсутствовали. Семейный анамнез отягощен: у обоих родителей – гиперхолестеринемия; у отца – инфаркт миокарда в 55 лет на фоне сахарного диабета 2-го типа; по обеим линиям отмечены цереброваскулярные события.

Гиперлипидемия впервые зафиксирована в 6-летнем возрасте, однако наблюдение не проводилось. В 15 лет, при повторной верификации дислипидемии, пациентка направлена в специализированный центр. До обращения самостоятельно принимала комбинированную терапию (розувастатин 30 мг + эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки), на фоне которой сохранялась гиперхолестеринемия (ОХС – 6,23 ммоль/л). Обследование исключило вторичные причины; по данным эхокардиографии структурной патологии сердца не выявлено. Толщина комплекса интима-медиа (КИМ) общей сонной артерии составила по 0,41 мм с обеих сторон, что соответствует возрастной норме [15]. У пациентки заподозрена СГХС, рекомендована модификация образа жизни; доза розувастатина увеличена до 40 мг/сут в сочетании с эзетимибом 10 мг/сут, что позволило достичь целевого уровня ХС ЛНП < 3,5 ммоль/л (октябрь 2023 г.).

Таргетное секвенирование генов, ассоциированных с СГХС (*LDLR*, *APOB*, *PCSK9*, *LDLRAP1* и др.), патогенных вариантов не выявило; обнаружен полиморфизм *APOE rs429358* (*p.Cys130Arg*), наличие которого не объясняло фенотип и не отменяло дальнейших диагностических поисков. В период отмены терапии после получения отрицательного генетического результата отмечено повторное повышение ОХС и ХС ЛНП. Возобновление комбинированной терапии в прежних дозах вновь обеспечило достижение целевых значений (февраль 2024 г.). Расширенная панель, включавшая в том числе *ABCG5/ABCG8* и *LIPA*, также не выявила патогенных изменений.

С учетом тяжести фенотипа и недостаточного ответа на статины проведено полногеномное секвенирование (ноябрь 2024 г.), по результатам которого идентифицированы два варианта в *ABCG8*: известный миссенс-вариант *c.1269G>T* (*p.Glu423Asp*), ранее описанный в составе компаунд-гетерозигот у пациентов с сидостеролемией, и новый интронный вариант *c.322+456C>T*, потенциально влияющий на сплайсинг. На основании совокупности данных у пациентки диагностирована сидостеролемия. Розувастатин отменен, назначены диета с низким содержанием фитостеролов и монотерапия эзетимибом 10 мг/сут; на этом фоне достигнут целевой уровень ХС ЛНП.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Ф., родился 15.07.2004 от первой беременности, протекавшей без осложнений, и срочных родов. Масса тела при рождении составила 3 800 г, рост – 55 см. Физическое и психомоторное развитие до 1 года соответствовало возрастным нормам. В возрасте 1 года 3 мес. появились кожные ксантомы с характерной оранжевой пигментацией, локализованные в области локтевых сгибов, ахилловых сухожилий, паховых, ягодичных и подколенных складок. К 3 годам ксантомы самостоятельно регрессировали без остаточных изменений.

В возрасте 1 года 10 мес. при лабораторном обследовании выявлена выраженная гиперхолестеринемия: ОХС – 30,2 ммоль/л, ХС ЛНП – 22,6 ммоль/л, ТГ – 0,46 ммоль/л. На основании имеющихся данных предварительно

диагностирована СГХС. С этого возраста начата терапия статинами (последовательно – ловастатином, симвастатином, розувастатином) в сочетании с гиполипидемической диетой. На фоне лечения уровень ОХС снизился до 15 ммоль/л к 3 годам, однако нормализация показателей липидного профиля не достигнута.

Семейный анамнез неотягощен по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям. У матери ОХС составил 4,7 ммоль/л, у отца – 6,2 ммоль/л (ХС ЛНП – 4,81 ммоль/л). У бабушки по материнской линии ОХС – 8,7 ммоль/л (ХС ЛНП – 6,8 ммоль/л), по отцовской линии ОХС – 6,8 ммоль/л (ХС ЛНП – 5,01 ммоль/л). Систематический каскадный скрининг в семье не проводился.

Диагностический поиск

В возрасте 9 лет (2013 г.) пациент консультирован кардиологом-липидологом специализированного федерального центра, который заподозрил сидостеролемию на основании атипичного течения гиперхолестеринемии и отсутствия в семейном анамнезе ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторные показатели на момент консультации: ОХС – 9,08 ммоль/л, ХС ЛНП – 7,25 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,46 ммоль/л, ТГ – 0,81 ммоль/л, липопротеин(а) – 0,04 г/л, аполипопротеин А1 – 138 мг/дл, аполипопротеин В – 147 мг/дл.

Инструментальная диагностика в 2013 г. включала ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (УЗДГ БЦА), которое выявило атеросклеротическую бляшку в правой подключичной артерии, вызывающую стеноз 25–30% (высота бляшки до 2 мм, гетерогенная структура, локализация по одной стенке). Также отмечены врожденные S-образные деформации позвоночных артерий на уровне C4–C5 без признаков гемодинамического дефицита. Толщина КИМ общей сонной артерии составила 0,45 мм, что соответствовало 95-му процентилю возрастного распределения [15]. Эхокардиография показала краевое утолщение створки аортального клапана между правой коронарной и некоронарной створками. Функция миокарда левого желудочка была сохранена (фракция выброса > 60%), регургитация на клапанах отсутствовала или не превышала степени I.

В 2014 г. в лаборатории Hospital de Palamós (Испания) был выполнен анализ сывороточных стеролов, продемонстрировавший крайне высокие значения: сидостерол – 344,8 мкмоль/л (143,0 мкг/мл), кампестерол – 204,0 мкмоль/л (81,74 мкг/мл)¹. На основании этих данных диагноз «сидостеролемия» был лабораторно подтвержден. Для генетической верификации диагноза выполнен молекулярно-генетический анализ генов *ABCG5* и *ABCG8* методом секвенирования по Сэнгеру. Выявлен патогенный нонсенс-вариант *NM_022437.3:c.1083G>A, p.(Trp361Ter)*, приводящий к замене триптофана в позиции 361 на стоп-кодон, что обуславливает преждевременное прекращение трансляции и полную потерю функции

¹ Референсные интервалы лаборатории Hospital de Palamós: сидостерол ≤ 3,0 мкмоль/л (1,24 мкг/мл), кампестерол ≤ 3,0 мкмоль/л (1,20 мкг/мл), холестерол 2,2–12,6 мк (0,86–4,90 мкг/мл). Здесь и далее пересчет в мкг/мл выполнен по формуле: мкг/мл = мкмоль/л × (М.м., г/моль) / 1000; использованы молекулярные массы: сидостерол 414,71 г/моль, кампестерол 400,68 г/моль, холестерол 386,65 г/моль.

белка. Второй вариант в генах *ABCG5/ABCG8* не идентифицирован, что не позволяет полностью подтвердить аутосомно-рецессивный механизм наследования. Планируется проведение расширенного секвенирования (whole exome sequencing, WES) для поиска дополнительных генетических вариантов, потенциально связанных с нарушением метаболизма стеролов.

В возрасте 20 лет (2024 г.) при УЗИГ БЦА выявлено прогрессирование атеросклеротических изменений: локальное утолщение КИМ в синусе правой внутренней сонной артерии до 1,2 мм, квалифицированное как атеросклеротическая бляшка. Толщина КИМ общих сонных артерий составила 0,50–0,55 мм. Другие сегменты артерий не содержали бляшек. Врожденная патологическая извитость позвоночных артерий сохранялась, но без признаков гемодинамически значимых нарушений кровотока. Показатели кровотока остались симметричными, с физиологическими скоростными характеристиками.

Динамика липидного профиля

Динамика липидных показателей отражена в *табл. 3* на основании доступных данных за период наблюдения.

Лечение и динамика

С 2013 г. (в возрасте 9 лет) пациенту назначен эзетимиб в дозе 10 мг/сут. Терапия хорошо переносилась, регулярный контроль печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы (КФК) каждые 3 мес. не выявлял отклонений.

В подростковом возрасте (13–17 лет) приверженность к диетическим рекомендациям была низкой, что, вероятно, ограничивало эффективность лечения. С 18 лет пациент строго соблюдает диету с низким содержанием фитостеролов.

В 2024 г., ввиду недостаточной эффективности монотерапии эзетимибом (ХС ЛНП оставался повышенным),

дополнительно назначен холестирамин в дозе 8 г/сут, разделенной на два приема. Контроль липидного профиля на фоне комбинированной терапии показал дальнейшее снижение ОХС до 3,5 ммоль/л и ХС ЛНП до 2,1 ммоль/л. Печеночные ферменты оставались в пределах нормы. Данные повторного ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий за последний год отсутствуют, что ограничивает оценку динамики сосудистых изменений.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент Б., 12.12.2021 г. р., от четвертой доношенной беременности; роды без осложнений; масса при рождении – 3 000 г, длина – 51 см; грудное вскармливание. Развитие соответствовало возрасту, хронические заболевания не отмечались; из перенесенных – ОРВИ, ветряная оспа; гемангиома передней брюшной стенки в стадии самопроизвольной инволюции. Вакцинация не проводилась (по решению родителей).

Семейный анамнез по ранним сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощен. Оценка уровня холестерина в семье ранее не проводилась.

С июля 2024 г. (2 года 7 мес.) отмечено появление и быстрое развитие множественных ксантом диаметром до 1 см над голеностопными и локтевыми суставами, в межъягодичной складке, на предплечьях и в межпальцевых складках кистей (*рис. 1*). Липидограмма от 10.09.2024: ОХС – 18,0 ммоль/л, ХС ЛНП – 16,07 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,56 ммоль/л, ТГ – 1,2 ммоль/л.

Диагностический путь и верификация

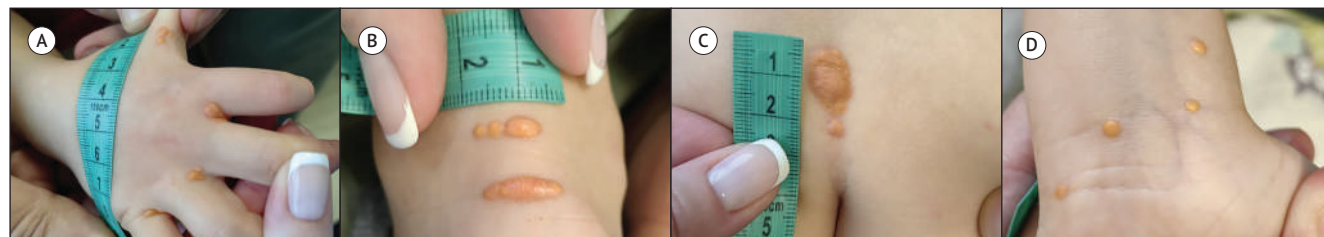
На этапе первичного консультирования (октябрь 2024 г.), учитывая выраженную чистую гиперхолестеринемию и генерализованный ксантоматоз, ошибочно заподозрена гомозиготная СГХС; пациент направлен на

- **Таблица 3.** Динамика липидных показателей пациента
- **Table 3.** Changes in patient's lipid metabolism parameters over time

Возраст	Год	ОХС (ммоль/л)	ХС ЛНП (ммоль/л)	ХС ЛВП (ммоль/л)	Триглицериды (ммоль/л)	Примечания
1 год 10 мес.	2006	30,2	22,6	–	0,46	Начало терапии статинами
3 года	2007	15,0	–	–	–	На фоне статинов и диеты
9 лет	2013	9,08	7,25	1,46	0,81	Начало терапии эзетимибом
20 лет	2024	6,5	4,5	1,5	0,9	Эзетимиб + строгая диета

Примечание. ОХС – общий холестерин; ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

- **Рисунок 1.** Множественные ксантомы диаметром до 1 см до лечения
- **Figure 1.** Multiple xanthomas up to 1 cm in diameter before treatment



А – тыльная поверхность кисти, межпальцевые складки: множественные туберозные ксантомы (масштаб – сантиметровая лента); В – область голеностопа сзади: туберозные ксантомы различного диаметра; С – межъягодичная складка: бляшковидная/туберозная ксантома; D – область лучезапястного сустава: мелкие туберозные ксантомы.

генетическое подтверждение. По результатам NGS выявлены два гетерозиготных варианта в *ABCG8* (*c.1715T>C, p.Leu572Pro*; *c.883G>A, p.Gly295Arg*), что позволило установить диагноз «ситостеролемия» и скорректировать дальнейшую тактику. Выполнено количественное определение плазменных стеролов, подтвердившее патологическое накопление: кампестерол – 26,45 мкмоль/л (10,60 мкг/мл), ситостерол – 38,08 мкмоль/л (15,79 мкг/мл), холестеранол – 10,31 мкмоль/л (4,01 мкг/мл)².

Инструментальная и лабораторная диагностика (18–19.12.2024)

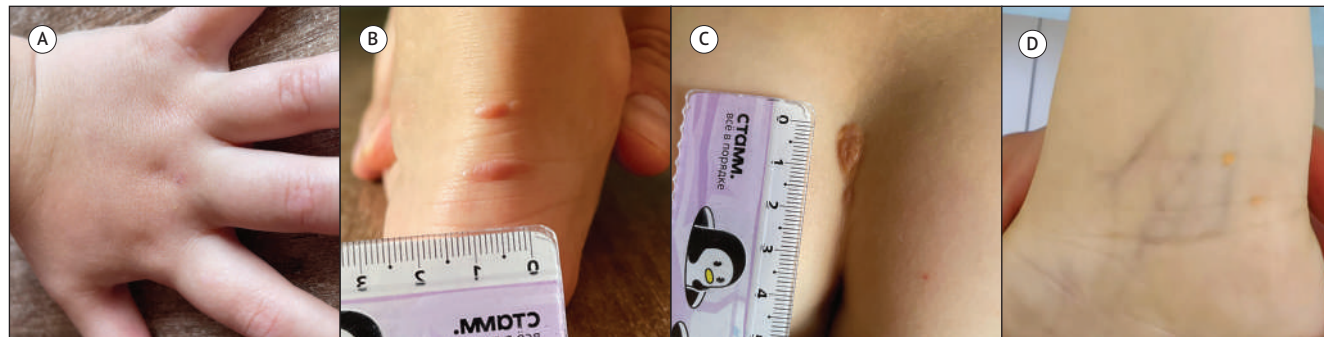
УЗИ органов брюшной полости: перегиб желчного пузыря. УЗДГ БЦА: признаков атеросклероза не выявлено; толщина КИМ общих сонных артерий справа и слева по 0,4 мм. Эхокардиография: клапанные структуры без патологических изменений; в полости левого желудочка – эктопические хорды; глобальная сократимость сохранена. Эластометрия печени: фиброз отсутствует, стеатоз степени III. ЭКГ: синусовая аритмия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. На том же этапе лабораторно: ОХС – 10,44 ммоль/л, ХС ЛНП – 8,61 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,34 ммоль/л, ТГ – 1,07 ммоль/л; коэффициент атерогенности – 6,79; глюкоза – 4,11 ммоль/л, общий билирубин – 9,15 мкмоль/л, АлАТ – 15,10 Ед/л, АсАТ – 33,60 Ед/л, креатинин – 29,50 мкмоль/л.

Лечение и динамика

С октября 2024 г. проводилась гиполипидемическая диета со строгим ограничением растительных жиров; целевой уровень ХС ЛНП < 4,0 ммоль/л достигнут не был, в связи с чем 18.12.2024 назначен эзетимиб 10 мг 1 раз в сутки; препарат назначается с 6 лет, в данном случае – off-label с учетом возраста. Переносимость препарата хорошая, нежелательных явлений не зафиксировано. По данным лабораторного контроля от 30.01.2025: ОХС – 5,06 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,40 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,46 ммоль/л, ТГ – 0,78 ммоль/л. Повторный контроль 12.04.2025: ОХС – 4,35 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,51 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,68 ммоль/л, ТГ – 0,64 ммоль/л; креатинин – 27,0 мкмоль/л, АлАТ – 15,5 Ед/л, АсАТ – 39,3 Ед/л,

² Здесь и далее в тексте используются следующие референсные значения, указанные лабораторией: кампестерол 0,08–3,05 мкмоль/л (=0,03–1,22 мкг/мл); ситостерол 0,35–3,38 мкмоль/л (=0,15–1,40 мкг/мл); холестеранол 0,25–4,41 мкмоль/л (=0,10–1,71 мкг/мл).

- **Рисунок 2.** Регресс ксантоматоза через 4 мес. на фоне терапии
 ● **Figure 2.** Regression of xanthomatosis after 4 months of therapy



А – тыльная поверхность кисти: выраженное уменьшение / почти полная регрессия элементов; В – область голеностопа сзади: заметная положительная динамика, единичные небольшие узелки; С – межъягодичная складка: существенное уменьшение размеров очага; D – область лучезапястного сустава: остаточные мелкие элементы.

КФК – 206 Ед/л. Через 4 мес. отмечены клиническое улучшение (по словам родителей, улучшение аппетита) и регресс ксантоматоза; размеры очагов над голеностопными и локтевыми суставами, в межъягодичной складке, на предплечьях и в межпальцевых складках кистей заметно уменьшились (рис. 2).

Семейное обследование

Сестра 2016 г. р.

В декабре 2024 г. по данным липидограммы: ОХС – 5,82 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,45 ммоль/л, ХС ЛВП – 2,12 ммоль/л, ТГ – 0,55 ммоль/л (КА – 1,75). По УЗИ общих сонных артерий толщина КИМ – в пределах возрастной нормы, признаков атеросклеротического поражения не выявлено. Эластометрия печени: фиброз не определялся, выявлен стеатоз степени 0–II. Концентрации стеролов существенно повышены: кампестерол – 49,68 мкмоль/л (19,91 мкг/мл), ситостерол – 65,82 мкмоль/л (27,30 мкг/мл), холестеранол – 9,41 мкмоль/л (3,66 мкг/мл). По результатам молекулярно-генетического тестирования (NGS) обнаружены те же два гетерозиготных варианта, что и у пробанда: *ABCG8: c.1715T>C (p.Leu572Pro, «вероятно патогенный»)* и *c.883G>A (p.Gly295Arg, «вариант неопределенного клинического значения»)*. Интерпретация – компаунд-гетерозиготность.

Сестра 2014 г. р.

Исходно по результатам липидограммы в декабре 2024 г.: ОХС – 4,40 ммоль/л, ХС ЛНП – 2,92 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,23 ммоль/л (КА – 2,58). По данным УЗИ брахиоцефальных артерий: утолщение КИМ справа до 0,8–0,9 мм (признаки морфологических изменений атерогенного характера), слева без отклонений от нормы. По данным эластометрии печени: стеатоз степени I–II, признаков фиброза не выявлено. Концентрации стеролов соответствуют референсным интервалам лаборатории: кампестерол – 0,52 мкмоль/л (0,21 мкг/мл), ситостерол – 0,37 мкмоль/л (0,15 мкг/мл), холестеранол – 0,97 мкмоль/л (0,38 мкг/мл). NGS выполнено; на момент подготовки рукописи результаты проходят окончательную валидацию/классификацию и потому в основной анализ не включены.

Родители

■ **Отец.** Липидограмма от 17.10.2024: ОХС – 6,16 ммоль/л, ХС ЛНП – 4,73 ммоль/л, ХС ЛВП – 1,29 ммоль/л, ТГ – 1,59 ммоль/л. Фитостеролы: кампестерол – 1,44 мкмоль/л

(0,58 мкг/мл), ситостерол – 0,93 мкмоль/л (0,39 мкг/мл), холестеранол – 1,50 мкмоль/л (0,58 мкг/мл). По данным NGS: гетерозиготный вариант *ABCG8 c.883G>A (p.Gly295Arg)*, вариант неопределенного клинического значения; статус носителя, совместимый с отцовской передачей этого варианта пробанду и сестре 2016 г. р. по данным сегрегации.

■ **Мать.** Липидограмма от 17.10.2024: ОХС – 6,22 ммоль/л, ХС ЛНП – 3,95 ммоль/л, ХС ЛВП – 2,48 ммоль/л, ТГ – 1,13 ммоль/л. Фитостеролы (те же референсные интервалы): кампестерол – 2,71 мкмоль/л (1,09 мкг/мл), ситостерол – 1,57 мкмоль/л (0,65 мкг/мл), холестеранол – 2,56 мкмоль/л (0,99 мкг/мл). NGS: гетерозиготный вариант *ABCG8 c.1715T>C (p.Leu572Pro)*, «вероятно патогенный»; статус носителя, совместимый с материнской передачей варианта пробанду и сестре 2016 г. р.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная серия клинических наблюдений демонстрирует широкий спектр фенотипических проявлений ситостеролемии – от раннего генерализованного ксантоматоза с выраженной «гомозиготоподобной» гиперхолестеринемией (*клиническое наблюдение 3*) до подросткового дебюта без ксантом и преимущественно «кардиологического» маршрута (*клиническое наблюдение 1*), а также молодого взрослого с прогрессирующими сосудистыми изменениями (*клиническое наблюдение 2*). Общим диагностическим ключом во всех случаях являлось прямое определение фитостеролов в плазме крови и/или молекулярно-генетическая верификация патогенных вариантов в генах *ABCG5* или *ABCG8*. Наиболее частыми ошибками были некорректная классификация пациентов как имеющих СГХС и недооценка влияния диетических факторов на фенотип [4].

Современные генетические данные указывают, что заболевание недооценено: по данным Консорциума по агрегации данных экзома (Exome Aggregation Consortium, ExAC), приблизительно 1 из ~220 человек несет варианты *ABCG5/ABCG8* с потерей функции (Loss-of-Function, LoF), что дает ориентировочную частоту биаллельных случаев порядка $\geq 1:200\,000$; реальные цифры, вероятно, выше за счет миссенс-вариантов и неполной детекции структурных изменений. Гены *ABCG5/ABCG8* ассоциированы с уровнем ХС ЛНП и риском ИБС в популяции; для гетерозиготных носителей LoF-вариантов *ABCG5* отмечено увеличение ХС ЛНП и двукратный рост риска коронарных событий. Эти данные подкрепляют необходимость раннего генетического тестирования у «СГХС-негативных» пациентов с чистой гиперхолестеринемией [4, 16, 17].

Отличительными диагностическими признаками ситостеролемии по сравнению с СГХС являются: переменные уровни ХС ЛНП, нередко несоразмерные выраженности ксантоматоза; достоверное повышение плазменных фитостеролов; рецессивный тип наследования и отсутствие типичного семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенетическая ось NPC1L1 ↔ *ABCG5/ABCG8* определяет баланс всасывания и экскреции стеролов; при дефекте комплекса

ABCG5/ABCG8 накапливаются растительные стеролы. Практический алгоритм обследования включает три последовательных шага: определение уровней фитостеролов → молекулярно-генетическое тестирование (NGS-панель с *ABCG5/ABCG8*) → каскадный семейный скрининг [2].

Основой лечения является сочетание диеты с низким содержанием фитостеролов и фармакологической блокады кишечной абсорбции стеролов. Эзетимиб, ингибитор NPC1L1, продемонстрировал способность снижать как уровни фитостеролов, так и ХС ЛНП и рассматривается как препарат первой линии. Секвестранты желчных кислот применяются при недостаточной эффективности монотерапии. В отличие от СГХС, статины оказывают переменное влияние и могут повышать уровень ситостерола; их назначение целесообразно рассматривать только для контроля ХС ЛНП при высоком сердечно-сосудистом риске. Мониторинг эффективности терапии должен включать как ХС ЛНП (основной клинический маркер), так и уровни фитостеролов (этиологический маркер). Клинические примеры подтверждают, что раннее назначение диеты и эзетимиба приводит к значительному снижению ХС ЛНП и регрессу ксантоматоза, а добавление секвестранта желчных кислот обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП у пациентов с частичным ответом [4].

Практические рекомендации

Пациентам детского и подросткового возраста с ксантоматозом, изолированной гиперхолестеринемией и/или нетипичным семейным анамнезом необходимо проведение биохимического исследования на фитостеролы и включение генов *ABCG5/ABCG8* в первую линию молекулярного поиска. При подтверждении диагноза следует незамедлительно назначить диету и эзетимиб с возможным присоединением секвестрантов желчных кислот при неполном эффекте. Обязателен каскадный семейный скрининг с возможной повторной интерпретацией неопределенных генетических вариантов (включая анализ РНК и структурных перестроек) по мере накопления данных [18].

Ограничения работы

Наблюдения носят описательный характер. У одного пациента отсутствовали прямые измерения фитостеролов; часть генетических вариантов требует функциональной валидации; межлабораторная вариабельность методик количественного анализа фитостеролов ограничивает сопоставимость. Эти ограничения типичны для клинических серий и не снижают прикладной ценности выявленных паттернов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Суммарный анализ трех клинических наблюдений подтверждает, что ситостеролемия является самостоятельной и нередко недооцененной причиной выраженной или изолированной гиперхолестеринемии у детей и молодых взрослых, часто ошибочно трактуемой как СГХС. Диагностически значимыми признаками выступают

несоразмерность выраженности ксантоматоза уровню ХС ЛНП, отсутствие типичного для СГХС семейного анамнеза ранних сердечно-сосудистых событий и вариабельность липидного профиля на фоне стандартной статинавой терапии. Во всех случаях определяющее значение имели количественное измерение фитостеролов в плазме и молекулярно-генетическая верификация биллельных вариантов в *ABCG8*. Терапевтическая стратегия, ориентированная на патогенез (строгое ограничение пищевых фитостеролов и эзетимиба как препарат первой линии), обеспечила клинико-биохимическое улучшение во всех наблюдениях. При выборе эзетимиба допустимо применение различных торговых наименований, однако к практическим преимуществам стоит отнести наличие зарегистрированного российского препарата стандартной дозировки 10 мг и с возрастными показаниями (с 6 лет), что упрощает назначение в педиатрии и может способствовать приверженности; окончательный выбор определяется клинической целесообразностью и доступностью. Роль статинов при ситостеролемии ограничена и не должна рассматриваться как основа лечения. Мониторинг эффективности целесообразно проводить

с регулярной оценкой уровней ХС ЛНП и плазменных фитостеролов с периодичностью 3–6 мес., с расширением инструментального контроля сосудистого статуса по показаниям. Полученные данные обосновывают необходимость включения раннего количественного определения плазменных фитостеролов (ситостерол, кампестерол, при наличии – стигмастерол) в первичный алгоритм обследования пациентов с «нетипичной СГХС», стандартизации отчетности (указания метода, единиц измерения и референсных интервалов) и рутинного тестирования *ABCG5/ABCG8* на раннем этапе диагностического поиска. При подтверждении диагноза показано каскадное семейное обследование с последующей переклассификацией вариантов неопределенного клинического значения по мере накопления доказательств. Реализация указанных мер способна сократить время до постановки диагноза, снизить необоснованное применение статинов и улучшить долгосрочные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с ситостеролемией.



Поступила / Received 01.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 17.09.2025

Принята в печать / Accepted 02.10.2025

Список литературы / References

- Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T et al. Exome Aggregation Consortium. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285–291. <https://doi.org/10.1038/nature19057>.
- Yoo EG. Sitosterolemia: a review and update of pathophysiology, clinical spectrum, diagnosis, and management. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;21(1):7–14. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.7>.
- Bhattacharyya AK, Connor WE. Beta-sitosterolemia and xanthomatosis. A newly described lipid storage disease in two sisters. *J Clin Invest*. 1974;53(4):1033–1043. <https://doi.org/10.1172/JCI107640>.
- Tada H, Nomura A, Ogura M, Ikewaki K, Ishigaki Y, Inagaki K et al. Diagnosis and Management of Sitosterolemia 2021. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(8):791–801. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17052>.
- Yu L, Li-Hawkins J, Hammer RE, Berge KE, Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. Overexpression of ABCG5 and ABCG8 promotes biliary cholesterol secretion and reduces fractional absorption of dietary cholesterol. *J Clin Invest*. 2002;110(5):671–680. <https://doi.org/10.1172/JCI16001>.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290(5497):1771–1775. <https://doi.org/10.1126/science.290.5497.1771>.
- Patel SB, Salen G, Hidaka H, Kwitterovich PO, Stalenhoef AF, Miettinen TA et al. Mapping a gene involved in regulating dietary cholesterol absorption. The sitosterolemia locus is found at chromosome 2p21. *J Clin Invest*. 1998;102(5):1041–1044. <https://doi.org/10.1172/JCI3963>.
- Lee MH, Lu K, Hazard S, Yu H, Shulenin S, Hidaka H et al. Identification of a gene, ABCG5, important in the regulation of dietary cholesterol absorption. *Nat Genet*. 2001;27(1):79–83. <https://doi.org/10.1038/83799>.
- Myrie SB, Steiner RD, Mymin D. Sitosterolemia. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A (eds). *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131810/>.
- Farzam K, Morgan RT. Sitosterolemia (Phytosterolemia). In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572142/>.
- Rees DC, Iolascon A, Carella M, O'maricaigh AS, Kendra JR, Jowitt SN et al. Stomatocytic haemolysis and macrothrombocytopenia (Mediterranean stomatocytosis/macrothrombocytopenia) is the haematological presentation of phytosterolaemia. *Br J Haematol*. 2005;130(2):297–309. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2005.05599.x>.
- Пшеничникова ИИ, Захарова ИН, Корчагина ЮВ, Пупыкина ВВ, Окулова ОА, Тележникова НД и др. Ситостеролемия (фитостеролемия): выявление, лечение и прогноз. *Медицинский совет*. 2024;18(19):198–205. <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.
- Pshenichnikova II, Zakharova IN, Korchagina YuV, Pupykina VV, Okulova OA, Telezhnikova ND et al. Sitosterolemia (phytosterolemia): Diagnosis, treatment and prognosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(19):198–205. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-432>.
- Su SQ, Xiong DS, Ding XM, Kuang JA, Lin YC. Pediatric patients with familiarly inherited sitosterolemia: Two case reports. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:927267. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.927267>.
- Guay SP, Paquette M, Blais C, Gosse G, Baass A. Two Cases of Sitosterolemia Falsely Diagnosed as Familial Hypercholesterolemia: Could Digging Deeper Have Avoided Harm? *JCEM Case Reports*. 2024;2(5):luae086. <https://doi.org/10.1210/jcemcr/luae086>.
- Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:597768. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.597768>.
- Tada H, Okada H, Nomura A, Yashiro S, Nohara A, Ishigaki Y et al. Rare and Deleterious Mutations in ABCG5/ABCG8 Genes Contribute to Mimicking and Worsening of Familial Hypercholesterolemia Phenotype. *Circ J*. 2019;83(9):1917–1924. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-19-0317>.
- Nomura A, Emdin CA, Won HH, Peloso GM, Natarajan P, Ardisino D et al. Heterozygous ABCG5 Gene Deficiency and Risk of Coronary Artery Disease. *Circ Genom Precis Med*. 2020;13(5):417–423. <https://doi.org/10.1161/CIRCGEN.119.002871>.
- Ge L, Wang J, Qi W, Miao HH, Cao J, Qu YX et al. The cholesterol absorption inhibitor ezetimibe acts by blocking the sterol-induced internalization of NPC1L1. *Cell Metab*. 2008;7(6):508–519. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.04.001>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, М.В. Ежов, Д.И. Садыкова, Е.Ю. Захарова

Написание текста – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина

Сбор и обработка материала – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова, Н.Д. Тележникова, Е.С. Спастникова, Д.И. Садыкова

Обзор литературы – В.В. Пупыкина, И.И. Пшеничникова

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, Е.Ю. Захарова, П.А. Васильев

Статистическая обработка – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина

Редактирование – И.Н. Захарова, М.В. Ежов, Д.И. Садыкова, Е.Ю. Захарова

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, И.Н. Захарова, В.В. Пупыкина, С.Н. Борзакова, Н.Д. Тележникова, Е.С. Сланикова, Д.И. Садыкова, П.А. Васильев, Е.Ю. Захарова, М.В. Ежов

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov

Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Dinara I. Sadykova, Ekaterina Yu. Zakharova

Text development – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina

Collection and processing of material – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova, Natalia D. Telezhnikova, Evgeniia S. Slastnikova, Dinara I. Sadykova

Literature review – Viktoria V. Pupykina, Irina I. Pshenichnikova

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Ekaterina Yu. Zakharova, Peter A. Vasiluev

Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina

Editing – Irina N. Zakharova, Marat V. Ezhov, Dinara I. Sadykova, Ekaterina Yu. Zakharova

Approval of the final version of the article – Irina I. Pshenichnikova, Irina N. Zakharova, Viktoria V. Pupykina, Svetlana N. Borzakova, Natalia D. Telezhnikova, Evgeniia S. Slastnikova, Dinara I. Sadykova, Peter A. Vasiluev, Ekaterina Yu. Zakharova, Marat V. Ezhov

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:

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; <https://orcid.org/0000-0002-0058-3803>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>; zakharova-rmapo@yandex.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

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; заведующая 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>

Тележникова Наталья Дмитриевна, врач-детский кардиолог, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Сланикова Евгения Сергеевна, к.м.н., главный внештатный детский специалист-кардиолог г. Казани, заведующая консультативным кабинетом, Республиканский центр липидологии для детей, Детская республиканская клиническая больница; 420138, Россия, Республика Татарстан, Казань, Оренбургский тракт, д. 140; старший преподаватель кафедры госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>; e.slantnikova@mail.ru

Садыкова Динара Ильгизаровна, чл.- корр. АН РТ, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заслуженный врач РТ, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>; sadykovadi@mail.ru

Васильев Петр Андреевич, врач-генетик, научный сотрудник, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., заведующая лабораторией наследственных болезней обмена, Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова; 115478, Россия, Москва, ул. Москворечье, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

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

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, Bashlyeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev 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

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

Viktoriya V. Pupykina, Assistant of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@mail.ru

Svetlana N. Borzakova, 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; Head of the Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Paediatric Gastroenterologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

Natalia D. Telezhnikova, Pediatric Cardiologist, Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6182-2508>

Evgeniia S. Slastnikova, Cand. Sci. (Med.), Chief Freelance Pediatric Cardiologist of Kazan, Head of the Consultative Office, Republican Center of Lipidology for Children, Children's Republican Clinical Hospital; 140, Orenburgskiy Tract, Kazan, Republic of Tatarstan, 420138, Russia; Senior Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1732-7443>; e.slastnikova@mail.ru

Dinara I. Sadykova, Corr. Member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Honored Doctor of the Republic of Tatarstan, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6662-3548>; sadykovadi@mail.ru

Peter A. Vasiluev, Geneticist, Researcher, Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8249-343X>; Vasiluev1993@yandex.ru

Ekaterina Yu. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Medical Genetic Research Center; 1, Moskvorechye St., Moscow, 115478, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5020-1180>

Marat V. Ezhov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the 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

Клинический случай новообразования сердца у четырнадцатилетнего подростка

Е.Г. Фурман^{1,2✉}, furman1@yandex.ru, М.А. Лоскутова², А.Н. Биянов², И.В. Боталова¹, О.Е. Никонова¹, М.В. Мушинская^{1,2}

¹ Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петropавловская, д. 26

Резюме

Первичные опухоли сердца относятся к редким новообразованиям, поражающим ткани и оболочки сердца. Частота встречаемости составляет в общей популяции 0,002–0,03%, у детей – 0,027–0,08%, у взрослых – 0,02%. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г., выделяют доброкачественные и злокачественные опухоли сердца. В детском возрасте около 90% опухолей сердца являются доброкачественными, среди которых наиболее часто встречаются рабдомиомы (в 60–70% случаев). Большинство злокачественных новообразований представлено саркомами. В 2% случаев злокачественных поражений диагностируется экстранодальное поражение при неходжкинской В-клеточной лимфоме. Клиническая картина зависит от размеров, консистенции, локализации, характера, темпа роста опухоли и представлена симптомами сердечной недостаточности, пороков сердца, а также нарушениями ритма и проводимости. Могут отмечаться проявления системных заболеваний: лихорадка, слабость, недомогание, снижение массы тела. Диагностика новообразований сердца имеет определенные сложности. В качестве стандарта диагностики используются эхокардиография и магнитно-резонансная томография. Большое значение имеют инвазивные методы диагностики, такие как ангиокардиография и эндомиокардиальная биопсия. Нами представлен редкий клинический случай новообразования сердца у четырнадцатилетнего подростка, поступившего в отделение детской онкологии Краевой детской клинической больницы г. Перми с жалобами на боль в грудной клетке. Необходимо со значительной степенью достоверности дифференцировать доброкачественную и злокачественную опухоль и выбрать оптимальную тактику лечения. В данной ситуации в качестве терапии спасения могут быть предприняты попытки проведения противоопухолевой терапии с целью редукции массы опухоли. Радикальным методом лечения является трансплантация сердца.

Ключевые слова: опухоль сердца, клинический случай, низкодифференцированная плеоморфная саркома, подросток, диагностика

Для цитирования: Фурман ЕГ, Лоскутова МА, Биянов АН, Боталова ИВ, Никонова ОЕ, Мушинская МВ. Клинический случай новообразования сердца у четырнадцатилетнего подростка. *Медицинский совет.* 2025;19(19):280–287. <https://doi.org/10.21518/ms2025-403>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of a neoplasm of the heart in a fourteen years old adolescent

Evgeniy G. Furman^{1,2✉}, furman1@yandex.ru, Mariya A. Loskutova², Aleksey N. Biyanov², Irina V. Botalova¹, Olga E. Nikonova¹, Marina V. Mushinskaya^{1,2}

¹ Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia

² Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia

Abstract

Primary cardiac tumors are rare neoplasms affecting the tissues and membranes of the heart. The incidence is 0.002–0.03% in the general population, 0.027–0.08% in children, and 0.02% in adults. Classification of the World Health Organization (2021) distinguishes benign and malignant tumors of the heart. In childhood, about 90% of cases are benign cardiac tumors, among them rhabdomyomas are frequent (60–70%). Most malignant neoplasms are represented by sarcomas. In 2% of malignant lesions, an extranodal lesion is diagnosed in non-Hodgkin's B-cell lymphoma. The clinical picture depends on the size, consistency, localization, nature and growth rate of the tumor, and is represented by symptoms of heart failure, heart defects, rhythm and conduction disorders. There may be manifestations of systemic diseases: fever, weakness, malaise, decreased body weight. Diagnosis of cardiac neoplasms has certain difficulties. As a diagnostic standard, echocardiography and magnetic resonance imaging are used. Invasive diagnostic methods such as angiocardiology and endomyocardial biopsy are of great importance. We present a rare clinical case of cardiac neoplasm in a fourteen-year-old adolescent who was admitted to the oncology department of the Regional Children's Clinical Hospital of Perm with complaints of chest pain. It is necessary to differentiate benign and malignant tumor with a significant degree of certainty and choose the optimal treatment tactics. In this situation, as salvage therapy, antitumor therapy may be attempted to reduce the tumor mass. A radical method of treatment is heart transplantation.

Keywords: cardiac tumor, clinical case, low-grade pleomorphic sarcoma, teenager, diagnosis

For citation: Furman EG, Loskutova MA, Biyanov AN, Botalova IV, Nikonova OE, Mushinskaya MV. A clinical case of a neoplasm of the heart in a fourteen-year-old teenager. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):280–287. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-403>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Первичные опухоли сердца относятся к редким новообразованиям, поражающим ткани и оболочки сердца. Частота встречаемости составляет в общей популяции 0,002–0,03%, у детей – 0,027–0,08%, у взрослых – 0,02% [1–3].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г., выделяют доброкачественные и злокачественные опухоли сердца. В детском возрасте около 90% опухолей сердца являются доброкачественными, среди которых наиболее часто встречается рабдомиома (в 60–70% случаев), реже – миксома, папиллярная фиброэластома, липома, фиброма, гемангиома, гамартома и др. Большинство первичных злокачественных новообразований сердца представлено саркомами, в том числе рабдомиосаркомой (40%), ангиосаркомой, лейомиосаркомой, плеоморфной саркомой. В 2% случаев злокачественных поражений сердца диагностируется экстранодальное поражение при неходжкинской В-клеточной лимфоме [4–6].

Клинические проявления данной патологии не только неспецифичны, но и скрываются под «масками» других заболеваний сердечно-сосудистой системы; в ряде случаев заболевание может протекать бессимптомно. Клиническая картина зависит от размеров, консистенции, локализации, характера, темпа роста опухоли и представлена прежде всего симптомами сердечной недостаточности, пороков сердца, а также нарушениями ритма и проводимости. Кроме того, могут отмечаться проявления системных заболеваний: лихорадка, слабость, недомогание, снижение массы тела. При этом клиническая симптоматика доброкачественных и злокачественных опухолей сердца практически не отличается [7].

Следует обратить внимание на то, что при возникновении выраженных гемодинамических нарушений, например, при обструкции выходного тракта желудочка или манифестирующих жизнеугрожающих нарушениях ритма, доброкачественное новообразование может приводить к фатальным исходам [8].

Самой частой первичной опухолью сердца у детей является рабдомиома, ассоциирующаяся с туберозным склерозом в 70–90% случаев [9]. Как правило, рабдомиома выявляется при рутинном пренатальном акушерском ультразвуковом исследовании (40%) или у детей первых лет жизни, реже – в более старшем возрасте. Опухоль обычно локализуется в желудочке (49%) и межжелудочковой перегородке (15%). Рабдомиома чаще представлена множественными образованиями и сопровождается обструктивным синдромом или нарушениями ритма. Для большинства опухолей характерна спонтанная регрессия. При развитии гемодинамических нарушений, обусловленных массой опухоли, для предотвращения потенциально фатальных осложнений проводится хирургическая резекция

образования. В ряде исследований показана эффективность применения ингибиторов рапамициновой мишени млекопитающих mTOR (mammalian target of rapamycin – белок, относящийся к категории серин-треониновых протеинкиназ, приводящих к регрессии опухоли) [10, 11].

Первичные злокачественные опухоли сердца диагностируются обычно в возрасте старше 10 лет, представлены преимущественно саркомами – опухолями, происходящими из мезенхимальной ткани, отличающимися гетерогенностью гистологических вариантов, агрессивным течением, склонностью к метастазированию и имеющими, как правило, неблагоприятный прогноз. У детей и подростков чаще всего встречается рабдомиосаркома. Для этого вида опухолей не характерна определенная локализация в сердце, часто они могут возникать из миокарда желудочка, особенно левого, но нередко и из предсердий. Масса опухоли способна затрагивать сердечные клапаны и/или перикард, где может иметь вид узла. При этом инфильтрация перикарда в ряде случаев приводит к образованию геморрагического выпота. Радикальное удаление опухоли обеспечивает наилучший прогноз, однако возможно лишь в 15–16% случаев и сопровождается риском послеоперационных осложнений. Поэтому мультимодальный подход, сочетающий резекцию злокачественной опухоли и применение химиотерапии, радиотерапии, является наилучшим для увеличения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания [12, 13].

Диагностика новообразований сердца имеет определенные сложности. В качестве стандарта диагностики в настоящее время используется эхокардиография (ЭхоКГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Большое значение имеют инвазивные методы диагностики, такие как ангиокардиография и эндомиокардиальная биопсия [14]. Наряду с данными лабораторных исследований, электрокардиографии и компьютерной томографии (КТ) грудной клетки с внутривенным контрастированием, они позволяют со значительной степенью достоверности дифференцировать доброкачественную и злокачественную опухоль и выбрать оптимальную тактику лечения. Кроме того, в последние годы дополнительным инструментом для оценки сердца у пациентов и дифференциальной диагностики злокачественности поражения стала позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (ФДГ) [15–17].

Приводим клинический случай новообразования сердца.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М., 2010 г. рождения, поступил в отделение детской онкологии ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница» (КДКБ, г. Пермь) 29.08.2024 с жалобами на боль в грудной клетке.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок – от 2-й физиологически протекавшей беременности (1-я беременность – медицинский аборт), срочных физиологических родов. При рождении масса тела – 3 530 г, рост – 51 см, оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Перенесенные заболевания: острые респираторные заболевания – редко, ветряная оспа. Наблюдается ортопедом с диагнозом «килевидная деформация грудной клетки». Аллергологический анамнез не отягощен. Наследственность не отягощена. Вакцинация проведена в рамках национального календаря. Вредные привычки: курение вейпа в течение 3 лет.

Анамнез заболевания: со слов пациента, боли в области сердца впервые стали беспокоить 3 года назад, эпизоды болей носили кратковременный характер, проходили самостоятельно, родителей о наличии жалоб мальчик не информировал, к врачу не обращался. С января 2024 г. отмечается учащение приступов болей в области груди, шеи, усиливающихся в положении лежа и при глубоком вдохе. Впервые обратился к детскому кардиологу в мае 2024 г. При объективном осмотре состояние пациента удовлетворительное, артериальное давление (АД) на руках – 120/70 мм рт. ст., пульс на конечностях удовлетворительных характеристик, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 70–92 удара в минуту.

При аускультации тоны сердца звучные, ритм правильный, шум слабый систолический вдоль левого края грудины. По данным ЭхоКГ от 24.05.2024 – вариант возрастной нормы. Пациенту был установлен диагноз «синдром вегетососудистой дистонии». Рекомендовано проведение кардиометаболической терапии. В последующем самочувствие ребенка не ухудшалось.

В августе 2024 г. на фоне курения вейпа появились жалобы на постоянную боль в грудной клетке и шее, усиливающуюся в положении лежа и при глубоком вдохе, а также затруднение вдоха. Бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «аллергический фаринготрахеит» ребенок доставлен в педиатрическое отделение по месту жительства. Пациент обследован. Обращают на себя внимание данные ЭхоКГ: в области перикарда, ближе к верхушке левого желудочка (ЛЖ), лоцируется эхопозитивное неоднородное образование с нечеткими, неровными контурами, размером 62 × 59 мм, с нитями фибрина в области висцерального листка. Систолическая функция ЛЖ – на нижней границе нормы (фракция выброса – 59%). В полости перикарда содержится умеренное количество жидкости, преимущественно за боковой стенкой ЛЖ, передней стенкой правого желудочка (ПЖ) и в области верхушки. Ширина сепарации листков перикарда – от 12 до 22 мм, объем – более 150 мл. По данным КТ грудной полости выявлены признаки образования перикарда между полостями ПЖ и ЛЖ, гидроперикард.

Для дальнейшего обследования и решения вопроса о тактике ведения подросток с диагнозом «образование перикарда» переведен в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии имени С.Г. Суханова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь).

Состояние пациента при поступлении удовлетворительное. Рост – 183 см. Вес – 80 кг. Ребенок активный.

Аппетит сохранен. Температура тела не повышалась. Кожные покровы и слизистые оболочки физиологической окраски, чистые, отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 22 в минуту, тоны сердца ритмичные, приглушены. Шум слабый систолический, выслушивается вдоль левого края грудины. АД – 148/78 мм рт. ст. ЧСС – 80 ударов в минуту. Сатурация кислорода в тканях (SpO_2) – 99%. Живот мягкий, безболезненный. Стул и диурез без особенностей.

По результатам лабораторных исследований отмечалось незначительное повышение N-концевого фрагмента натрийуретического пропептида В-типа (NT-proBNP) – 279 пг/мл (90–109 пг/мл); уровень тропонина I составил 0,07 нг/мл (0–0,5 нг/мл), КФК-МВ – 1,77 МЕ/л (1,8–24 МЕ/л), лактатдегидрогеназы – 447 Ед/л (225–450 Ед/л).

По данным электрокардиографии (ЭКГ) зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 80–85 ударов в минуту. Отмечается усиление потенциалов ЛЖ, признаки нарушения процессов реполяризации задней стенки.

Проведена ЭхоКГ с доплерографией (ЭхоКГ-ДГ): в полости перикарда по передней поверхности свободной стенки ПЖ определяется объемное образование овоидной формы размером 70 × 53 × 52 мм, прилежащее к ПЖ широким основанием (45 мм), с неровными контурами неоднородной структуры, гиперэхогенное, аваскулярное. На внешней поверхности образования имеются утолщенные флотирующие структуры длиной до 20 мм. Сепарация листков перикарда: за задней стенкой ЛЖ – 16 мм, за нижней стенкой – 14 мм, у правых камер – 17 мм. Признаков компрессии камер не выявлено. Нормальная бивентрикулярная функция. Магистральный кровоток в брюшной аорте – 0,8 м/сек. В плевральных синусах жидкости не обнаружено.

Пациенту выполнено магнитно-резонансное исследование сердца по программе TRUFI, TSE в T1- и T2-взвешенных изображениях и в режиме динамического (кино) сканирования в аксиальной, косых плоскостях и в плоскости выводного тракта ПЖ и ЛЖ, с толщиной среза 4–7 мм, до, на фоне и после внутривенного введения контрастного вещества (КВ). В полости перикарда жидкость с сепарацией до 2–3 см у нижних стенок ЛЖ и ПЖ. ПЖ увеличен. Из структуры миокарда ниже-перегородочных и нижних сегментов ЛЖ на базальном, среднем и апикальном уровнях и нижней стенки ПЖ исходит неоднородной структуры новообразование размером 68 × 50 × 65 мм, смещающееся вместе со стенкой сердца, без убедительных признаков инвазии в перикард. Образование имеет четкие полициклические контуры, с наличием флотирующих элементов на поверхности, значительно неравномерно накапливает КВ, умеренно компримирует камеры сердца. ЛЖ не дилатирован. Толщина стенки ЛЖ на среднем уровне в систолу: задняя стенка ЛЖ – 11,4 мм, межпредсердная перегородка – 10,5 мм, боковая стенка ЛЖ – 9,3 мм, передняя стенка ЛЖ – 7,2 мм, в диастолу задняя стенка ЛЖ – 8 мм, межжелудочковая перегородка – 7,7 мм, боковая стенка ЛЖ – 6,9 мм,

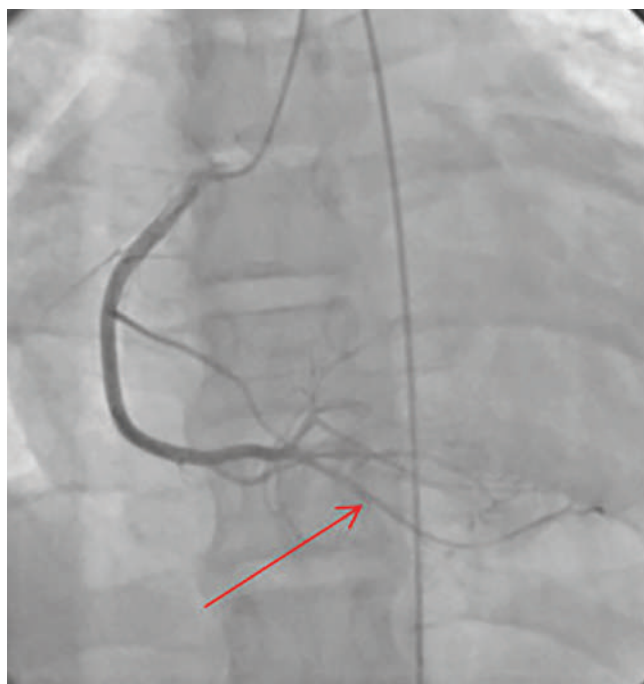
передняя стенка ЛЖ – 6,0 мм. Фракция выброса ЛЖ – 51,9%. Конечно-систолический объем ЛЖ – 90,5 мл. Масса миокарда ЛЖ – 119,4 г. Конечно-диастолический объем – 188,1 мл. Сердечный выброс – 8,58 л/мин. Ударный объем – 97,5 мл. Сердечный индекс – 4,52 л/мин/м. Фракция выброса ПЖ – 52,3%. Конечно-систолический объем – 107,6 мл. Сердечный выброс – 10,37 л/мин. Конечно-диастолический объем – 225,3 мл. Сердечный индекс – 5,13 л/мин/м. Ударный объем – 117,8 мл. Участков накопления КВ в структуре миокарда ПЖ и ЛЖ вне образования не определяется. На МРТ сердца имеется образование с четкими полициклическими контурами, с наличием флотирующих элементов на поверхности, значительно неравномерно накапливающее КВ, умеренно компримирующее камеры сердца (*рис. 1*).

В динамике, по данным ЭхоКГ-ДГ, определяется сепарация листков перикарда за задней стенкой ЛЖ – 15–20 мм, у боковой стенки ЛЖ – 4 мм, у правых камер – 20 мм с частичной компрессией ПЖ объемным образованием и перикардиальной жидкостью. Отмечен неполный коллапс свободной стенки правого предсердия на момент исследования.

Проведена коронарография, выявлена деформация задней межжелудочковой артерии объемным образованием задней стенки сердца (*рис. 2*).

Учитывая наличие гемоперикарда с компрессией камер сердца, пациенту выполнена попытка перикардиоцентеза, получена венозная кровь. По жизненным показаниям 26.08.2024 проведена операция – перикардэктомия, формирование стомы в правую плевральную полость. Выполнено вскрытие перикарда с частичным его иссечением, в перикарде выявлено до 350 мл геморрагического отделяемого, эвакуировано, взято на цитологическое

- **Рисунок 1.** Магнитно-резонансная томография сердца с контрастным усилением (стрелка указывает на образование)
- **Figure 1.** Magnetic resonance imaging of the heart with contrast enhancement (the arrow points to the tumor)



исследование. При визуальном и пальпаторном осмотре определяется образование в области нижней стенки ЛЖ и ПЖ и межжелудочковой перегородки, обильно васкуляризованное, бугристое и плотное на ощупь, белесоватого цвета с экстракардиальным ростом. Учитывая выраженную васкуляризацию образования, открытая биопсия не выполнена ввиду высокого риска неконтролируемого кровотечения. На опухоли имелся фрагментированный участок темного цвета размером 2 × 1 см, взят на гистологическое исследование. Перикард широко сообщен с правой плевральной полостью.

Исследование перикардиальной жидкости. При микроскопии выявлены эритроциты сплошь, нейтрофилы – 73%, лимфоциты – 16%, макрофаги, гистиоциты, клетки мезотелия с мелкими однородными ядрами и реактивными изменениями. Биохимическое исследование значимых патологических отклонений не выявило: общий белок – 72,80 г/л, глюкоза – 6,40 ммоль/л, общий холестерин – 4,10 ммоль/л, триглицериды – 1,60 ммоль/л.

Для дальнейшего лечения пациент переведен в отделение детской онкологии КДКБ с диагнозом: новообразование сердца нижнеперегородочной, левожелудочковой и правожелудочковой локализации. Гемоперикард с компрессией камер сердца. Осложнения основного заболевания: хроническая сердечная недостаточность 2А, функциональный класс 2.

Объективно при поступлении: состояние тяжелой степени по заболеванию, самочувствие ребенка страдает незначительно. Температура – 36,3 °С, ЧДД – 20 в минуту, SpO₂ – 98%, пульс – 88 в минуту. Телосложение правильное, нутритивный статус удовлетворительный. Отеки не определяются. Кожные покровы и видимые слизистые

- **Рисунок 2.** Коронарография (стрелка указывает на деформацию задней межжелудочковой артерии объемным образованием задней стенки сердца)
- **Figure 2.** Coronarography (the arrow points to the deformation of the posterior interventricular artery by the tumor in the posterior wall of the heart)



физиологической окраски, чистые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Грудная клетка умеренно асимметрична ($D > S$) за счет выбухания хрящевых отделов 3–5-го ребер справа, грудина умеренно ротирована влево. На передней поверхности грудной клетки, в области эпигастрия, имеется послеоперационный шов без признаков воспаления. При осмотре области сердца верхушечный толчок определяется в 5-м межреберье слева на 1,5 см кнаружи по среднеключичной линии, площадь – 1,5 см, средней силы и амплитуды, резистентность умеренная. При перкуссии грудной клетки границы сердца не изменены. При аускультации сердца тоны приглушены, ритм правильный. Живот доступен глубокой пальпации, мягкий, безболезненный, печень, селезенка не выходят из-под края реберной дуги. Функция тазовых органов не нарушена.

Ортостатическая проба: в положении на спине – пульс 88 в минуту, АД 97/54 мм рт. ст., в положении стоя – пульс 108 в минуту, АД 86/54 мм рт. ст. Таким образом, выявлено нарушение вегетативного обеспечения деятельности сердечно-сосудистой системы.

В отделении детской онкологии КДКБ проведено дополнительное обследование.

Данные лабораторной диагностики

Общий анализ крови: лейкоциты – $8,7 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,39 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 157 г/л, гематокрит – 50,6%, тромбоциты – $236 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы – 3%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 47%, лимфоциты – 36%, моноциты – 11%, скорость оседания эритроцитов – 5 мм/ч.

Показатели коагулограммы в пределах нормы.

Биохимический анализ крови: щелочная фосфатаза – 216,68 Ед/л (50–162 Ед/л), мочевиная кислота – 502,38 мкмоль/л (214–488 мкмоль/л), лактатдегидрогеназа – 526 Ед/л (225–450 Ед/л), другие биохимические показатели – в пределах референсных значений. Натрийуретический пептид В – 136,8 пг/мл (0–100 пг/мл). Витамин D – 15,65 нг/мл (30,0–100,0 нг/мл). Гомоцистеин – 9,92 мкмоль/л (5,46–16,20 мкмоль/л). Заключение по биохимическому исследованию крови: признаки деструкции тканей, гиперурикемия, дефицит витамина D.

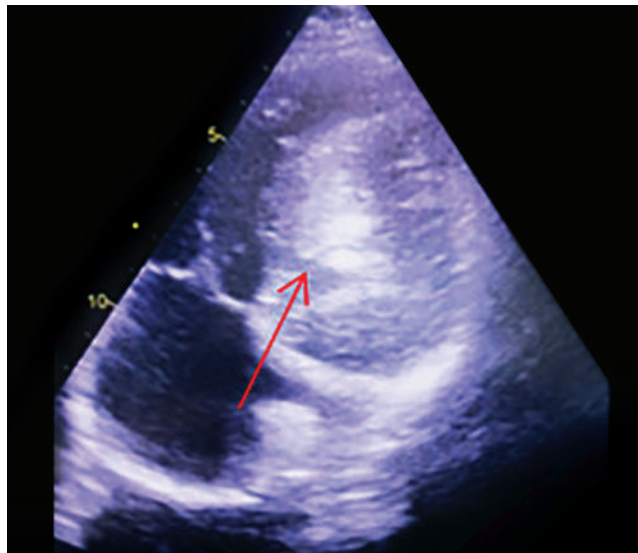
Данные инструментальных исследований

ЭхоКГ-ДГ: сброса на протяжении межпредсердной перегородки и межжелудочковой перегородки не выявлено. Жидкости в полости перикарда нет. В полости перикарда, в области ЛЖ, верхушки и частично ПЖ визуализируется образование повышенной эхогенности, несколько неоднородное по строению без кровотока, на широком основании, размером около $73 \times 63 \times 50$ мм, с неровными контурами, смещается вместе со стенкой сердца, связано с миокардом. Заключение: образование миокарда ЛЖ и ПЖ. Небольшое увеличение правого предсердия. Клапаны не изменены. Сократительная функция ЛЖ в пределах нормы. Среднее давление в легочной артерии не повышено (рис. 3).

ЭКГ: легкая синусовая аритмия с ЧСС 67–83 ударов в минуту. Горизонтальная электрическая ось сердца. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Нарушение процессов реполяризации желудочков.

● **Рисунок 3.** Эхокардиография (стрелка указывает на образование)

● **Figure 3.** Echocardiography (the arrow points to the tumor)



ЭхоКГ-ДГ в динамике через 8 дней выявила незначительное увеличение ранее определяемого образования размером до $73 \times 63 \times 56$ мм.

Суточное мониторирование АД: среднее дневное АД – 105/66 мм рт. ст., среднее ночное – АД 81/46 мм рт. ст. Суточный ритм АД нарушен: овердиппер – выявлена лабильная ночная систолическая артериальная гипотензия.

Суточное мониторирование электрокардиограммы: на суточном мониторе ЭКГ зафиксирован основной синусовый ритм с минимальной ЧСС 69 ударов в минуту и максимальной ЧСС 147 ударов в минуту. Средняя ЧСС во время бодрствования – 95 ударов в минуту (норма). Средняя ЧСС во время сна – 81 удар в минуту (ускоренный ритм).

КТ органов грудной полости с введением КВ внутривенно: сердце обычно расположено, умеренно расширено в поперечнике. Утолщена межжелудочковая перегородка в средних и нижних отделах. На верхушке сердца определяется мягкотканное (от +9 до +20 Нз) образование размером $45,5 \times 63 \times 49$ мм, умеренно и неравномерно накапливающее контраст (+34 Нз).

КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза с введением КВ внутривенно: объемные образования не выявлены, лимфатические узлы брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза не увеличены.

ПЭТ с внутривенным введением ^{18}F -ФДГ: по диафрагмальной поверхности ЛЖ сердца определяется гиперметаболическое ($\text{SUV}_{\text{max}} = 6,3$) кистозно-солидное образование неправильной формы с неровными нечеткими контурами, размером $61 \times 58 \times 54$ мм. Образование интимно, без четкой дифференцировки границ прилежит к диафрагме, левой доле печени (при нативном исследовании исключить инвазию в названные структуры не представляется возможным) (рис. 4, 5). Свободная жидкость в плевральных полостях и полости перикарда не определяется. Внутригрудные лимфатические узлы без признаков гиперфиксации ФДГ, их размер не превышает

10 мм по короткой оси. ПЭТ: признаки диффузной гиперфиксации радиофармпрепарата ($SUV_{max} = 6,4$) без четко визуализируемого субстрата в дистальном отделе подвздошной кишки (могут соответствовать воспалительным изменениям), множественные пограничные и неувеличенные лимфатические узлы по брыжейке кишечника на уровне брюшной полости с низкой фиксацией ФДГ (могут соответствовать реактивным изменениям).

В отделении детской онкологии проведена медикаментозная терапия: цитофлавин 10 мл внутривенно капельно №10, спиронолактон по 50 мг в 16:00 и 20:00 перорально ежедневно, фуросемид 40 мг в сутки перорально, калия аспарагинат 175 мг и магния аспарагинат 175 мг по 1 таблетке 3 раза в день перорально, холекальциферол 2 000 МЕ перорально ежедневно.

На основании проведенного обследования установлен клинический диагноз основного заболевания: новообразование сердца неопределенного характера (МКБ10 D48.7). Осложнение: гемоперикард с компрессией камер сердца. Состояние пациента в динамике оставалось стабильным, жалоб не предъявлял, гемодинамических нарушений не отмечалось. Однако, по данным проведенного обследования, отмечено незначительное увеличение размеров образования ЛЖ.

Проведена телемедицинская видеоконференция с участием кардиохирургов научно-исследовательской группы детской кардиохирургии, хирургов-онкологов, детских онкологов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ. Принято решение направить пациента в федеральный центр. Для дальнейшего обследования и лечения 01.10.2024 госпитализирован в Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, где выполнена биопсия образования без осложнений. При гистологическом исследовании верифицирована *низкодифференцированная плеоморфная саркома с гигантскими клетками high grade*.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленный клинический случай редкого новообразования сердца у четырнадцатилетнего подростка демонстрирует сложный подход к диагностике и лечению данной патологии среди детского населения.

Комплексное обследование, проведенное пациенту, выявило образование сердца с преимущественным поражением миокарда ЛЖ и ПЖ без отдаленных метастазов. В то же время экспансивный рост образования, наличие гемоперикарда и данные визуализации, а также возраст пациента и клиническая манифестация заболевания не позволяют однозначно исключить злокачественную природу опухоли. В связи с обильной васкуляризацией опухоли, особенностями локализации и распространением опухоли в структуры ЛЖ и ПЖ и в межжелудочковую перегородку хирургическое удаление не представляется возможным. Выполнение диагностической биопсии ткани опухоли сопряжено с высоким риском для жизни из-за высокой вероятности развития нарушения ритма

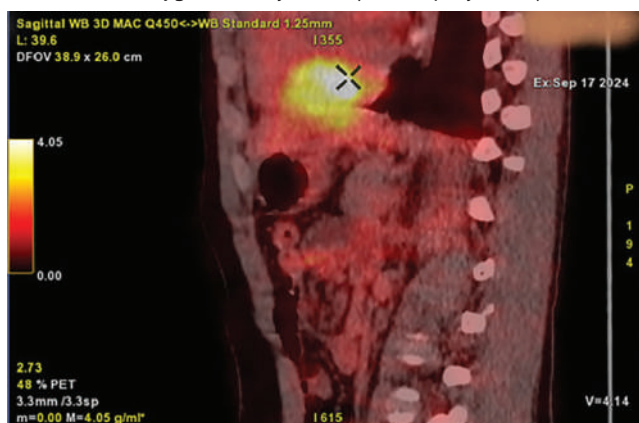
● **Рисунок 4.** Позитронно-эмиссионная томография с введением 18F-фтордезоксиглюкозы (передняя проекция)

● **Figure 4.** Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose injection (front projection)



● **Рисунок 5.** Позитронно-эмиссионная томография с введением 18F-фтордезоксиглюкозы (боковая проекция)

● **Figure 5.** Positron emission tomography with 18F-fluorodeoxyglucose injection (lateral projection)



и кровотечения, поэтому должно проводиться в специализированном медицинском учреждении, имеющем опыт проведения подобного рода операций. Установленный гистологический вариант редкой злокачественной опухоли требует индивидуального подхода в выборе тактики лечения ввиду отсутствия стандартных протоколов лечения.

В данном случае первым этапом в качестве терапии спасения предполагается проведение химиотерапии с целью редукции массы опухоли. Проведение молекулярно-генетического исследования ткани опухоли позволит выявить специфические мутации и подобрать таргетную терапию. С целью локального контроля при злокачественных саркомах показана резекция опухоли, при этом удаление опухоли в пределах здоровых тканей является наиболее важным фактором долгосрочной выживаемости. Однако при локализации опухоли в сердце данный метод локального контроля сопряжен с множеством как интраоперационных, так и послеоперационных рисков. Поэтому при отсутствии достаточного ответа на химиотерапию и невозможности радикального удаления опухоли необходимо решать вопрос о трансплантации сердца [18].

Комбинированная трансплантация сердца и легких является технически возможным методом лечения для

тщательно отобранных пациентов с локализованной первичной саркомой сердца. По данным ряда авторов, медиана выживаемости после трансплантации составила 31 мес. (диапазон 5–49 мес.). Однако высокая частота метастатических заболеваний ограничивает ее применение [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опухоли сердца – это редкая патология у детей, отличающаяся разнообразием клинических проявлений, гистологических вариантов, особенностями течения и прогноза заболевания. Новообразование сердца может приводить к нарушению его работы и развитию сердечной недостаточности, что ухудшает прогноз для

жизни пациента. Знание критериев диагностики позволяет выявить заболевание на ранней стадии. Несмотря на то что в большинстве случаев кардиальное новообразование является доброкачественным, при отсутствии специфической картины для установления окончательного диагноза и определения тактики ведения требуется гистологическая верификация опухоли. Мультидисциплинарный подход в ведении таких пациентов позволяет своевременно оказать высококвалифицированную помощь, улучшить качество жизни и повысить прогноз.



Поступила / Received 16.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.05.2025
Принята в печать / Accepted 05.09.2025

Список литературы / References

- Shapiro LM. Cardiac tumours: diagnosis and management. *Heart*. 2001;85(2):218–222. <https://doi.org/10.1136/heart.85.2.218>.
- Делягин ВМ, Балина ЕА. Рабдомиомы сердца. *Врач*. 2021;32(9):45–48. <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-09>.
- Delyagin VM, Balina EA. Cardiac rhabdomyomas. *Vrach*. 2021;32(9):45–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.29296/25877305-2021-09-09>.
- Rassl DM. Cardiac Tumours. In: Suvarna S (ed.). *Cardiac Pathology*. Springer, Cham; 2019, pp. 227–254. https://doi.org/10.1007/978-3-030-24560-3_12.
- Uzun O, Wilson DG, Vujanic GM, Parsons JM, De Giovanni JV. Cardiac tumours in children. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:11. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-11>.
- Maleszewski JJ, Basso C, Bois MC, Glass C, Klarich KW, Leduc C et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Heart. *J Thorac Oncol*. 2022;17(4):510–518. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.10.021>.
- Grebenc ML, Rosado de Christenson ML, Burke AP, Green CE, Galvin JR. Primary cardiac and pericardial neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2000;20(4):1073–1103. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.4.g00j1081073>.
- Тишкин ГВ, Верещагина МС, Дьяконова ЕЮ. Опухоли сердца у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2022;25(6):438–439. Режим доступа: <https://www.rospeid.ru/jour/article/view/175/>.
- Tishkin GV, Vereshchagina MS, Dyakonova EYu. Cardiac tumors in children. *Russian Pediatric Journal*. 2022;25(6):438–439. (In Russ.) Available at: <https://www.rospeid.ru/jour/article/view/175/>.
- Poterucha TJ, Kochav J, O'Connor DS, Rosner GF. Cardiac Tumors: Clinical Presentation, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(8):66. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0662-1>.
- Harding CO, Pagon RA. Incidence of tuberous sclerosis in patients with cardiac rhabdomyoma. *Am J Med Genet*. 1990;37(4):443–446. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370402>.
- Ying L, Lin R, Gao Z, Qi J, Zhang Z, Gu W. Primary cardiac tumors in children: a center's experience. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):52. <https://doi.org/10.1186/s13019-016-0448-5>.
- Stelmaszewski EV, Parente DB, Farina A, Stein A, Gutierrez A, Raquelo-Menegassio AF et al. Everolimus for cardiac rhabdomyomas in children with tuberous sclerosis. The ORACLE study protocol (everOlimus for caRdiac rhAbdomyomas in tuberous sclERosis): a randomised, multicentre, placebo-controlled, double-blind phase II trial. *Cardiol Young*. 2020;30(3):337–345. <https://doi.org/10.1017/S104795119003147>.
- Fresneau B, Oberlin O, Brugières L, Valteau-Couanet D, Patte C. Malignant primary cardiac tumors in childhood and adolescence. *Arch Pediatr*. 2010;17(5):495–501. (In French) <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.02.009>.
- Scicchitano P, Chiara Sergi M, Cameli M, Miglirona MH, Ciccone MM, Porta C, Tucci M. Primary Soft Tissue Sarcoma of the Heart: An Emerging Chapter in Cardio-Oncology. *Biomedicine*. 2021;9(7):774. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9070774>.
- Haider I, Ullah H, Fatima M, Karim MS, Haq FU, Majid A et al. Tissue characterization of benign cardiac tumors by cardiac magnetic resonance imaging, a review of core imaging protocol and benign cardiac tumors. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1009411. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1009411>.
- Morka A, Kohut J, Radzyńska-Chruściel B, Mroczek, Gładki M, Weryński P et al. Echocardiography and Newer Imaging Techniques in Diagnosis and Long-Term Follow-Up of Primary Heart Tumors in Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(15):5471. <https://doi.org/10.3390/ijerph17155471>.
- Sheng C, Yang C, Cheng Y, Li YM. Current status of diagnosis and treatment of primary benign cardiac tumors in children. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:947716. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.947716>.
- Palaskas N, Thompson K, Gladish G, Agha AM, Hassan S, Iliescu C et al. Evaluation and Management of Cardiac Tumors. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2018;20(4):29. <https://doi.org/10.1007/s11936-018-0625-z>.
- Siontis BL, Leja M, Chugh R. Current clinical management of primary cardiac sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(1):45–51. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1711738>.
- Talbot SM, Taub RN, Keohan ML, Edwards N, Galantowicz ME, Schulman LL. Combined heart and lung transplantation for unresectable primary cardiac sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124(6):1145–1148. <https://doi.org/10.1067/mtc.2002.126495>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Е.Г. Фурман

Написание текста – М.А. Лоскутова, М.В. Мушинская, А.Н. Биянов, О.Е. Никонова, И.В. Боталова

Обзор литературы – М.А. Лоскутова, М.В. Мушинская

Редактирование – М.А. Лоскутова, М.В. Мушинская

Contribution of authors:

Concept of the article – Evgeniy G. Furman

Text development – Mariya A. Loskutova, Marina V. Mushinskaya, Aleksey N. Biyanov, Olga E. Nikonova, Irina V. Botalova

Literature review – Mariya A. Loskutova, Marina V. Mushinskaya

Editing – Mariya A. Loskutova, Marina V. Mushinskaya

Согласие пациентов на публикацию: законные представители пациента подписали информированное согласие на публикацию его данных.

Basic patient privacy consent: patient's legal representatives signed informed consent regarding publishing the data.

Информация об авторах:

Фурман Евгений Григорьевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; врач – педиатр-пульмонолог, Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Лоскутова Мария Андреевна, врач-ординатор кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0009-0004-6023-6047>; loskutova.mashenka@list.ru

Биянов Алексей Николаевич, к.м.н., врач – детский кардиолог, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0002-9314-3558>; fccvs@permheart.ru

Боталова Ирина Владимировна, врач – детский онколог отделения детской онкологии, Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22; <https://orcid.org/0009-0002-9184-0226>; candys8@yandex.ru

Никонова Ольга Евгеньевна, заведующая отделением детской онкологии, Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22; <https://orcid.org/0009-0001-7275-8094>; noe_perm@mail.ru

Мушинская Марина Владимировна, к.м.н., врач – детский онколог, гематолог отделения детской онкологии, Краевая детская клиническая больница; 614066, Россия, Пермь, ул. Баумана, д. 22; доцент кафедры факультетской и госпитальной педиатрии, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>; marina.mushinskaya08@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy G. Furman, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; Pediatrician-Pulmonologist, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1751-5532>; furman1@yandex.ru

Mariya A. Loskutova, Resident Doctor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6023-6047>; loskutova.mashenka@list.ru

Aleksey N. Biyanov, Cand. Sci. (Med.), Pediatric Cardiologist, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9314-3558>; fccvs@permheart.ru

Irina V. Botalova, Pediatric Oncologist of the Oncology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-9184-0226>; candys8@yandex.ru

Olga E. Nikonova, Head of the Oncology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-7275-8094>; noe_perm@mail.ru

Marina V. Mushinskaya, Pediatric Oncologist, Hematologist of the Oncology Department, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Bauman St., Perm, 614066, Russia; Associate Professor of the Department of Faculty and Hospital Pediatrics, E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614000, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>; marina.mushinskaya08@mail.ru

Что нужно знать педиатру о фимозе и обрезании: исторический и современный взгляд

И.Н. Захарова^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Н.Б. Гусева^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

В.Д. Чурилова¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Я.В. Оробинская¹, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

С.Б. Оробинский², <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>, orobinskij.s@yandex.ru

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29

⁴ Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Патология крайней плоти является актуальной проблемой в практике не только врача-педиатра, но и детского хирурга, уролога-андролога, а также врача-дерматовенеролога. Понятие «фимоз» имеет разные интерпретации, что способствует неправильной диагностике и приводит к необоснованному хирургическому вмешательству. В зарубежной литературе авторы часто оперируют термином «невтягиваемая крайняя плоть». Данная позиция обосновывается анатомо-физиологическими особенностями крайней плоти у детей. Онтогенез препуция демонстрирует широкую индивидуальную вариабельность. В результате многочисленных исследований в середине XX в. ученые показали – сращение крайней плоти у младенцев является физиологическим явлением и не требует вмешательства, отделение препуция представляет собой естественный процесс. Однако отношение к проведению обрезания было неоднозначным на протяжении многовековой истории, что определялось культурными и религиозными мотивами. Исторический очерк обрезания позволит проследить эволюцию представлений о необходимости проведения данной процедуры, а также выявить тенденции лечебных и профилактических мероприятий относительно патологии крайней плоти. В настоящее время вопрос о целесообразности осуществления обрезания остается предметом дискуссий среди специалистов, одни из которых подчеркивают профилактический аспект процедуры, другие – выступают за более осторожное отношение в связи с возможными осложнениями. Медицинским сообществом признается ценность крайней плоти как особой анатомической области, выполняющей важные функции. Именно поэтому при принятии решения о проведении циркумцизии фокус внимания смещается с культурных соображений на медицинские показания. Актуальным вопросом остается уход за наружными половыми органами у детей с физиологическим фимозом, поскольку профилактические мероприятия являются основополагающим принципом педиатрии.

Ключевые слова: дети, фимоз, обрезание, баланопостит, крайняя плоть, гигиена наружных половых органов мальчиков

Для цитирования: Захарова И.Н., Гусева Н.Б., Чурилова В.Д., Оробинская Я.В., Оробинский С.Б. Что нужно знать педиатру о фимозе и обрезании: исторический и современный взгляд. *Медицинский совет.* 2025;19(19):288–295. <https://doi.org/10.21518/ms2025-318>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What a pediatrician needs to know about phimosis and circumcision: Historical and contemporary views

Irina N. Zakharova^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0003-4200-4598>, zakharova-rmapo@yandex.ru

Natalia B. Guseva^{1,3,4}, <https://orcid.org/0000-0002-1583-1769>, guseva-n-b@yandex.ru

Viktoriya D. Churilova¹, <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

Yana V. Orobinskaya¹, <https://orcid.org/0009-0005-2121-4010>, yanashbook@mail.ru

Sergey B. Orobinsky², <https://orcid.org/0009-0008-6504-1969>, orobinskij.s@yandex.ru

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

² Bashlyayeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky, 29 Shmitovskiy Proezd, Moscow, 123317, Russia

⁴ Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Foreskin pathology is a topical issue in the practice of not only a pediatrician, but also a pediatric surgeon, urologist-andrologist, and dermatovenerologist. The concept of phimosis can be interpreted differently, which contributes to diagnostic errors and leads to unjustified surgical intervention. The term "non-retractable foreskin" is often used by authors in foreign literature. This position is justified by the anatomical and physiological features of the foreskin in children. The ontogenesis of the prepuce demonstrates high individual variability. Consistently across studies, in the mid-20th century scientists showed that the attachment of foreskin in infants is a physiological phenomenon and needs no intervention; the separation of the prepuce is a natural process. However, throughout centuries of history attitudes toward circumcision have been controversial, which has been influenced by cultural and religious reasons. A historical essay on circumcision will make it possible to trace the evolution of ideas about the need for this procedure, as well as to detect trends in therapeutic and preventive measures for the foreskin pathology. Currently, the issue of the advisability of circumcision remains a point of contention among specialists, some of whom emphasize the preventive aspect of the procedure, while others support a more cautious approach due to possible complications. The medical community acknowledges the value of the foreskin as an anatomically significant area with important functions. That is why when deciding on circumcision, the focus shifts from cultural reasons to medical indications. The proper care for the external genitalia in children with physiological phimosis remains a pressing issue, as preventive measures are a fundamental principle of pediatrics.

Keywords: children, phimosis, circumcision, balanoposthitis, foreskin, external genitalia hygiene in boys

For citation: Zakharova IN, Guseva NB, Churilova VD, Orobinskaya YaV, Orobinsky SB. What a pediatrician needs to know about phimosis and circumcision: Historical and contemporary views. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):288–295. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-318>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многовековой истории существует дилемма: является ли крайняя плоть рудиментарной частью человеческого тела или представляет собой изысканно спроектированный комплекс структур, выполняющий важные функции? Практика обрезания, существующая в течение тысячелетий, имеет глубокие корни в различных религиозных, культурных и медицинских традициях. Рассмотрение исторического контекста позволяет проследить эволюцию представлений о необходимости проведения обрезания, а также выявить тенденции диагностических и профилактических мероприятий относительно патологии крайней плоти.

Крайняя плоть – одно из древнейших анатомических образований у живых существ на Земле. Она развилась у приматов около 65 млн лет назад. Самый древний палеонтологический артефакт, напоминающий половой член и выполненный из слоновой кости, возрастом 30 000 лет был найден в пещере Фогельхерде на юге Германии. Было замечено, что археологическая находка напоминает «обрезанный пенис с обнаженной головкой» [1]. Некоторые исследователи предполагают, что обрезание практиковалось в доисторическую эпоху. Однако, учитывая высокие риски инфекционных осложнений, кажется более вероятным, что древние люди не выполняли обрезание преднамеренно [2].

Существует гипотеза, которая предполагает, что на заре человеческой цивилизации обрезание считалось наказанием и символизировало кастрацию. В первобытных обществах победители калечили гениталии своих врагов, что знаменовало превосходство над противником. Примером является мифический бог Сатурн, который кастрировал своего отца Урана в качестве наказания за убийство братьев и сестер [3]. В Древнем Египте вместо убийства

побежденных солдат применялась кастрация, превращая поверженных на поле боя в послушных рабов. Поскольку ампутация полового органа могла привести к смертельным осложнениям вследствие инфекции и кровотечения, вероятно, ее аналогом стало обрезание – символическая форма унижения и порабощения. Данное предположение подтверждается описанием в сочинении древнегреческого историка Диодора Сицилийского (около 90–30 гг. до н. э.) под названием *Bibliotheca historica* [4].

По прошествии тысячелетия обрезание из процедуры унижительного наказания рабов превратилось в божественное жертвоприношение и религиозный обряд знати. Историки связывают данное радикальное изменение с мифом об Осирисе, датированным 2600–2100 гг. до н. э. Фараонам было запрещено вступать на трон без проведения обрезания, поскольку ритуал символизировал божественный статус и законность правления. Существует гипотеза, предполагающая, что обрезание знаменовало переход от детства к взрослой жизни. Однако, несмотря на предполагаемую значимость данного обряда, среди древнеегипетских археологических памятников редки изображения обрезания. Один из них – барельеф в некрополе Саккары, посвященный Ахмахору, жрецу Ка царя шестой династии Тети (около 2300 г. до н. э.). На барельефе мужчины проходят некий ритуал, касающийся их гениталий. Также свидетельством обрезания в Древнем Египте стала найденная в ходе раскопок в 1881 г. мумия фараона Аменхотепа I, правившего в 1525–1504 гг. до н. э. [5]. Вышеизложенное в значительной степени является предположительным и основано на косвенных доказательствах, тем не менее отражает противоречивость взглядов относительно статуса обрезания в Древнем Египте.

Греки и римляне не поддерживали обрезание, считая процедуру чуждой их культурам и нравственным

взглядам. Выделялись два отдельных компонента крайней плоти: *posthe* – часть, покрывающая головку полового члена; *akroposthion* – сужающийся отдел, который простирается за пределы головки. Акропостион признавался эстетически привлекательным органом. Древние греки особенно ценили естественную красоту человеческого тела и считали, что любые вмешательства, нарушающие его природную гармонию, неприемлемы. Соблюдая традицию, художник эпохи Возрождения Микеланджело (1475–1564 гг. н. э.) выполнил скульптуру Давида с неповрежденной крайней плотью. Несмотря на то что мужская нагота в древнегреческой культуре в определенных обстоятельствах (например, палестра, игры, изобразительное искусство) воспринималась как естественное явление, публичная демонстрация головки полового члена осуждалась обществом. Такое поведение было допустимо только рабам и варварам. Спортсмены принимали участие в античных Олимпийских играх, будучи полностью обнаженными. Для защиты полового члена они использовали специальный шнурок – «кинодесму» (др.-греч. «собачья привязь», «собачий поводок»), который обвязывал кончик крайней плоти, предотвращая случайное обнажение головки [6]. Неповрежденная крайняя плоть символизировала мужскую девственность. Таким образом, поскольку длинная крайняя плоть считалась признаком аристократии, мужчины стремились добиться ее увеличения с помощью инфибуляции – процедуры растяжения крайней плоти. Греческие врачи Авл Корнелий Цельс (25 г. до н. э. – 50 г. н. э.) и Орибасий (325–403 гг. н. э.) описали скрупулезные методы инфибуляции, при которых крайняя плоть растягивается, прокалывается и фиксируется распоркой (фибулой). Удлинение крайней плоти облегчалось подвешиванием специально разработанных градуированных грузов (*Pondus Iudaeus*) к малоберцовой кости [3].

Со временем отношение греков и римлян к практике обрезания становилось все более негативным. Антиох IV Эпифан (215–164 гг. до н. э.) – сирийский царь македонского происхождения – ввел запрет на обрезание, объявив его преступлением. Еврейских родителей, практиковавших обрезание у своих детей, ждало суровое наказание: их погрозили, распинали или казнили вместе с детьми [7]. Тит Флавий Веспасиан (9–79 гг. н. э.), римский император, запретил ритуальное обрезание, поскольку считал его варварством. Правитель ввел налог, который должны были платить все поработанные иудеи, практикующие обрезание. Ненависть Веспасиана к этой традиции была настолько сильной, что он казнил собственного племянника Тита Флавия Клементса за выполнение обрезания [8].

В иудаизме существует два основных способа проведения обрезания: «брит-мила» представляет собой рассечение выступающей части крайней плоти, второй способ носит название «периа» и заключается в полном иссечении крайней плоти до венечной борозды. История применения первого способа обрезания восходит к библейским временам. Согласно еврейской традиции, обрезание символизирует заключенный между Богом и еврейским народом завет. История метода обрезания «периа» указывает на его более позднее распространение, возможно,

после восстания Бар-Кохбы в 140 г. н. э. [3]. В Новом Завете обряд обрезания уступил место таинству Крещения, прообразом которого он являлся. Апостол Павел, один из ключевых проповедников христианства, в посланиях особенно подчеркнул, что для христиан важна вера и духовное состояние, а не внешние ритуалы. Семантически слово «обрезание» трактуется как «обрезание всего вокруг», что в духовном плане символизирует обособление человека от окружающего зла.

В исламской культуре существует практика обрезания, называемая «кхитан». Данный ритуал не упоминается в Священном Коране, однако информация о его проведении содержится в источниках вероучения, называемых хадисами [9]. Шииты и сунниты значительно различаются в своей интерпретации и реализации исламских правил. Среди шести школ исламского богословия только шафииты считают обрезание обязательным (ваджиб).

Интерес к вопросам, связанным с патологией крайней плоти, в различные исторические эпохи сохранялся и продолжает оставаться значимым. Первым известным автором, использовавшим термин «фимоз» для обозначения патологии крайней плоти, был древнеримский врач Авл Корнелий Цельс, живший в I в. н. э. Ученый под данным термином подразумевал ненормальное уплотнение препуциальной ткани. Цельс в своем великом труде *De Medicina* также описал щадящее хирургическое лечение фимоза – вентральный разрез с целью устранения минимального косметического дефекта: «...если головка полового члена настолько закрыта, что ее невозможно обнажить, ее нужно раскрыть...». Цельс подробно изложил концепцию препуциальной патологии, ведущим диагностическим ключом в которой являлось воспаление.

Проблема фимоза была освещена в трудах греческого врача Антилла, жившего во II в. нашей эры. Будучи хирургом, Антилл классифицировал фимоз на два вида в зависимости от этиологии: «Первый вид является результатом рубца, который образовался на крайней плоти или на толстой грануляции в этой области. Второй вид является, в частности, результатом воспаления половых органов, когда при оттягивании крайней плоти головка опухает и удерживает крайнюю плоть назад». Труды Антилла были изложены в энциклопедии Орибаса [6].

В Викторианскую эпоху (1837–1901 гг. н. э.) особое значение придавалось вопросам личной морали и нравственности. Общественность была обеспокоена проблемой мужской мастурбации, т. к. она считалась формой самоистязания [10]. Для предотвращения негативных последствий онанизма применялось обрезание. Известный хирург-ортопед из Нью-Йорка и основатель Американской медицинской ассоциации Льюис Сейр (1820–1900 гг.) во время путешествий по Атлантике пропагандировал обрезание в качестве средства борьбы с различными заболеваниями – сколиозом, контрактурой тазобедренных суставов, болями в спине и грыжами [3]. Лондонский педиатр Натаниэль Хекфорд (1842–1871 гг.) расширил теорию рефлекторного невроза и рекомендовал обрезание для лечения эпилепсии и холеры. Обрезание вскоре стало панацеей. Ученые и врачи XIX в. использовали обрезание

как метод терапии коклюша, хронического плача, необъяснимой потери веса и лихорадки у детей. Неврологические заболевания, такие как паралич, умственная отсталость, шизофрения и неврастения, рассматривались в качестве показаний к проведению обрезания [7].

В 1858 г. Рудольф Вирхов (1821–1902 гг.) предложил канцерогенную теорию хронического раздражения. Питер Чарльз Ремондино (1846–1926 гг.), будучи ярким сторонником обрезания, предположил, что хроническое раздражение смегмы может быть причиной рака полового члена [11]. Ремондино популяризировал практику обрезания, поскольку сделал акцент на профилактических свойствах процедуры. Итак, к началу XX в. крайняя плоть была успешно демонизирована, а обрезание получило статус научно одобренного метода лечения и профилактики ряда заболеваний.

В 1949 г. педиатр Дуглас Гэрднер, выпускник Кембриджского университета, опубликовал статью под названием «О судьбе крайней плоти», в которой заявил о том, что сращение крайней плоти у младенцев является физиологическим явлением и не требует вмешательства. Кроме того, в статье обсуждалась концепция нарушения прав ребенка при проведении обрезания [12]. Таким образом, отношение к обрезанию на протяжении всей истории было неоднозначным, интерес к патологии крайней плоти не угасает и в современных реалиях.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Фимоз (от греч. *phimosis* – стягивание, сжатие) – сужение крайней плоти, препятствующее выведению головки полового члена. О.В. Староверов с соавт. предлагают классификацию фимоза, в которой выделяют физиологический и патологический фимоз (рис. 1) [13].

В медицинской практике и научных источниках термин «фимоз» зачастую имеет разные интерпретации, что вызывает его неоднозначность. Ряд авторов подчеркивают принципиальную разницу между понятиями «фимоз» и «невтягиваемость крайней плоти», объясняя это тем, что фимоз является патологическим состоянием. Для характеристики физиологического процесса более корректно

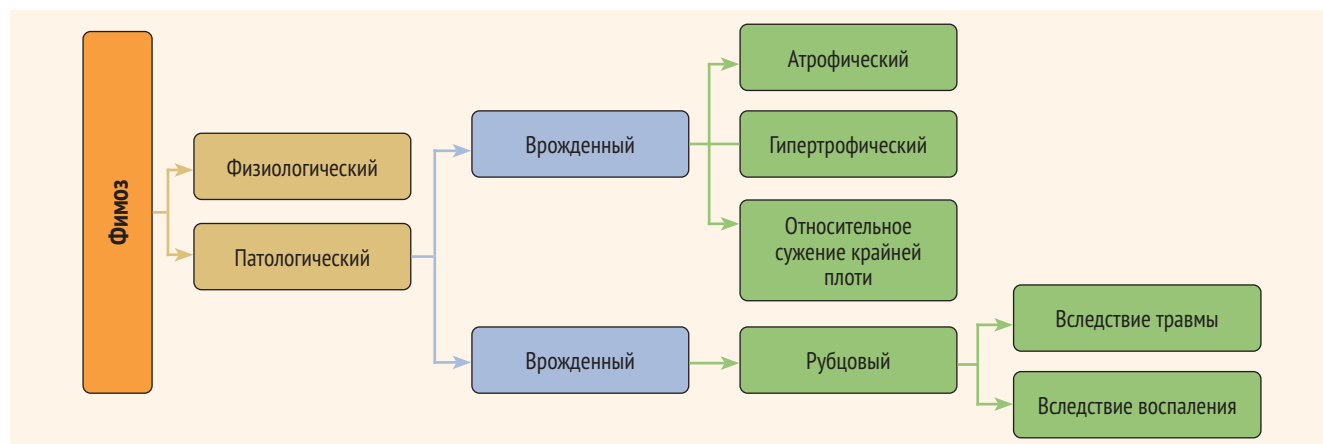
применять термин «невтягиваемая крайняя плоть». Данная позиция обосновывается анатомо-физиологическими особенностями крайней плоти у детей.

Онтогенез крайней плоти начинается на 8-й нед. беременности, когда на верхушке головки полового члена появляется эпителиальный гребень. Механизм формирования крайней плоти включает расщепление толстого эпидермиса головки на крайнюю плоть и эпидермис посредством внедрения мезенхимы, содержащей эритроциты и CD31-положительные кровеносные сосуды. Данный процесс начинается на 10–11-й нед. беременности в проксимальной части головки и распространяется дистально [14]. К 16-й нед. антенатального развития крайняя плоть полностью сформирована и покрывает головку. На данной стадии эпителиальная выстилка головки и препуция соприкасаются, дальнейшее их разделение обеспечивается процессом десквамации [15]. Фимоз можно рассматривать как состояние, при котором рост крайней плоти продолжается слишком далеко вперед за верхушку головки полового члена, а железистая пластинка при этом неспособна полностью распасться.

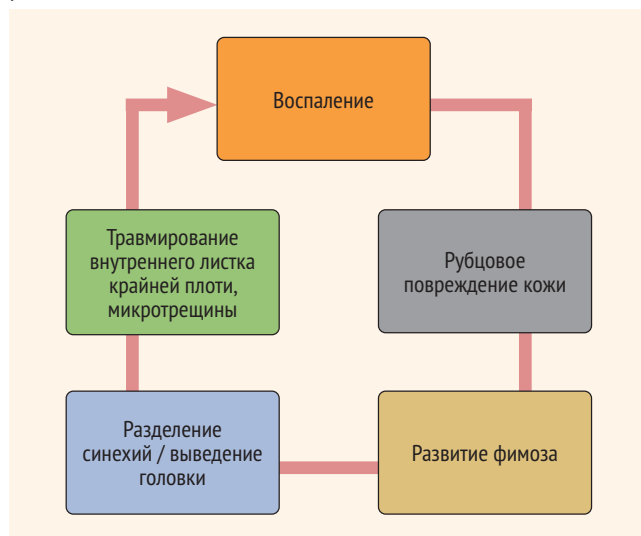
В зарубежной литературе авторы оперируют понятием «баланопрепуциальная мембрана» – это пластинка, которая связывает крайнюю плоть с головкой полового члена у плода и новорожденного. Мембрана выполняет защитную функцию – препятствуя ретракции крайней плоти, она предотвращает раздражение головки полового члена от воздействия амниотической жидкости внутриутробно и фекального загрязнения у новорожденных [3]. Отделение крайней плоти у человека представляет собой процесс кератинизации промежуточного эпителия [16]. Клетки, образующие баланопрепуциальную мембрану, постепенно отмирают, создавая полости, слияние которых формирует препуциальное пространство. Постепенное отслоение мембраны приводит к отделению крайней плоти от головки. Описанный механизм является частью нормального развития половых органов и обеспечивает подвижность крайней плоти. Данный процесс протекает у каждого ребенка по индивидуальному сценарию. Только 4% новорожденных мальчиков имеют полностью втягивающуюся крайнюю плоть [17], тогда как у остальных 96% не

● **Рисунок 1.** Классификация фимоза (адапт. из [13])

● **Figure 1.** Phimosis classification (adapted from [13])



● **Рисунок 2.** Патогенез баланопостита и рубцового фимоза
 ● **Figure 2.** Pathogenesis of balanoposthitis and cicatricial phimosis



происходит стягивания из-за двух физиологических особенностей: 1) наличие спаек между внутренней поверхностью крайней плоти и головкой; 2) высокая плотность препуциального отверстия. Часто окончательное отделение происходит в период полового созревания под влиянием мужских гормонов.

Естественная динамика неретрактируемой крайней плоти и препуциальных спаек была подробно исследована в середине XX в. Первые работы в этом направлении были проведены Гэрднером в 1949 г., а затем Остером в 1968 г. Их совместные исследования показывают, что у большинства мальчиков к подростковому возрасту крайняя плоть становится стягиваемой: фимоз присутствует у 8% детей в возрасте 6–7 лет и к 17 годам его распространенность снижается до 1%. Напротив, синехии крайней плоти гораздо чаще сохраняются в течение всего детства и подросткового возраста, и к 17 годам у 3% мужчин диагностируются спайки [12, 18]. В 2006 г. Hsieh с другими учеными исследовали крайнюю плоть и наружные половые органы 2 149 тайваньских школьников и показали, что фимоз был диагностирован у 50% 7-летних мальчиков, в возрасте 13 лет показатель снизился до 8% [19]. Частота истинного патологического фимоза оценивается в 0,4 случая на 1000 мальчиков в год [20].

Фимоз, независимо от его этиологии, классифицируется в соответствии со степенью обнажения головки и внешним видом крайней плоти (Atilla, 1997 г.):

- Степень 0: полная ретракция, крайняя плоть не плотно прилегает к головке или легкая ретракция, ограниченная только врожденными спайками с головкой.
- Степень I: головка обнажается полностью, имеется стягивающее кольцо в стволе.
- Степень II: частичное обнажение головки.
- Степень III: частичная ретракция с обнажением только наружного отверстия.
- Степень IV: отсутствие ретракции.

Приобретенный фимоз характеризуется наличием выраженного рубцового сужения крайней плоти. Причиной

такого изменения крайней плоти являются рецидивирующий баланит и травма крайней плоти (наиболее часто вследствие необоснованных попыток выведения головки полового члена у детей раннего возраста). Приобретенный рубцовый фимоз требует обрезания крайней плоти [13]. Фимоз после обрезания распространен в сообществах, практикующих неполное неонатальное обрезание (методом гильотины или методом Гомко).

Баланопостит – воспалительное заболевание крайней плоти и головки полового члена. Баланопостит может быть как причиной, так и следствием рубцового фимоза (рис. 2). Суженная крайняя плоть препятствует очищению препуциального пространства от смегмы и остающихся капель мочи, затрудняет гигиенические манипуляции, что создает благоприятные условия для инфицирования. Результатом воспаления может быть рубцовое перерождение кожи крайней плоти и, как следствие, развитие фимоза.

Патологический фимоз может быть вызван облитерирующим ксеротическим баланитом (ОКБ), который является рубцующимся заболеванием кожи, гистологически идентичным склерозирующему лихену. Этиология данного состояния неизвестна, предполагаются инфекционные, воспалительные и гормональные факторы. Патологический фимоз, вызванный ОКБ, относительно редко встречается у детей в возрасте до 5 лет, пик заболеваемости среди детей приходится на возраст от 9 до 11 лет, при этом 0,6% мальчиков страдают от этого заболевания к 10 годам. Для ОКБ характерно латентное начало и рецидивирующее течение. ОКБ рассматривается в качестве предракового состояния [21].

При грубом выведении головки полового члена с целью лечения баланопостита или при разделении синехий происходит травмирование нежного внутреннего листка крайней плоти, появляются микротрещины и эрозии, которые в процессе заживления формируют рубцовое сужение. Этот механизм распространен в случаях, когда родители не знают о правильном уходе за крайней плотью. Попытка силой оттянуть крайнюю плоть до полного разрыва физиологических спаек также может вызвать парафимоз – неспособность вернуть крайнюю плоть обратно на венчик головки. Узкая по окружности кожа препуциального отверстия, известная как препуциальная связка, или стягивающая парафимотическая связка, застревает в вечной борозде, вызывая ишемию головки полового члена. Затруднение венозного возврата способствует отеку головки, что делает невозможным самостоятельное возвращение крайней плоти в исходное положение. Продолжительное сдавливание способствует отеку, что ухудшает кровоток тканей, а также лимфоотток, создавая замкнутый порочный круг [22]. Парафимоз является урологической неотложной ситуацией.

Диагностируется фимоз клинически. Основная жалоба – невозможность полностью обнажить головку полового члена. В первую очередь необходимо установить, является ли процесс физиологическим или патологическим, и какова причина вторичного патологического фимоза [3]. Воспаление крайней плоти не характерно для детей раннего возраста, что объясняется анатомо-физиологическими особенностями: внутренний листок крайней плоти сращен

с головкой, отсутствует препуциальное пространство, что препятствует проникновению инфекции. Клиника баланопостита сопровождается фимозом у детей более старшего возраста при несоблюдении гигиенических мероприятий.

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

На протяжении столетия крайняя плоть была объектом слишком большого беспокойства и чрезмерного внимания. В настоящее время уход за половым членом, не подвергшимся обрезанию, можно считать «доброкачественным пренебрежением». В случае физиологического фимоза лечение не показано. В данной ситуации крайне важно убедить родителей в том, что это нормальное состояние. Также следует информировать родителей о принципах ухода за наружными половыми органами, которые сводятся к соблюдению следующих правил:

Не допускать насильственного оттягивания крайней плоти – проводить первое обнажение головки полового члена должен ребенок самостоятельно, поскольку именно мальчик способен регулировать степень обнажения и определять готовность к данному процессу.

Не очищать препуциальное пространство полового члена – задачей родителей является проводить гигиену внешней части полового члена от основания до головки, подобно мытью пальца.

Избегать применения мыла при проведении гигиены половых органов – здоровая кожа и слизистые оболочки половых органов имеют кислый pH, но при использовании мыла pH становится более нейтральным, что способствует росту патогенной микрофлоры.

Мероприятия при баланопостите сводятся к обильному питью, наложению повязок с антибактериальными мазями и лечебным ванночкам с отварами трав.

Лечебный процесс, как правило, занимает 7–10 дней. Во время лечебных мероприятий во избежание инфицирования головки крайнюю плоть не следует отводить.

Ряд авторов в качестве консервативного лечения при легкой степени фимоза применяют курсы с местными глюкокортикостероидами (бетаметазон). Обычно курс лечения составляет от 4 до 8 нед. и предполагает осуществление регулярных попыток втягивания в течение этого времени [23]. К альтернативным нехирургическим методам лечения фимоза относятся баллонная дилатация, а также кинезиотерапия.

Инвазивный метод лечения фимоза, имеющий многолетнюю историю, – дорсальный разрез в настоящее время редко используется [24]. При отсутствии эффекта от проводимых консервативных мероприятий общепринятой рекомендацией является проведение пластики крайней плоти. Термин «препуциопластика» обозначает различные хирургические методы, направленные на устранение фимоза без радикального или частичного обрезания. Наиболее известные хирургические методы препуциопластики включают: пластику с тройным разрезом, пластику препуциума, вентральную «V»-пластику («VVP»), пластику «Y»-«V», пластику трезубцем и «Z»-пластику [25].

Обрезание является предпочтительным методом лечения патологического фимоза и представляет собой единственное абсолютное показание для данной операции у детей. Существует ряд исследований, подтверждающих пользу обрезания в отношении инфекций, передающихся половым путем (ИППП), инфекций мочевыводительной системы (ИМВП), а также рака полового члена (таблица).

Однако следует помнить о возможных осложнениях, связанных с процедурой обрезания. Осложнения неонатального обрезания включают: кровотечения, инфицирование раны, травму уретры, формирование гипертрофической или келоидной рубцовой ткани, которая может

- **Таблица.** Результаты исследований, демонстрирующие пользу обрезания в отношении ряда заболеваний
- **Table.** Results of studies demonstrating the benefits of circumcision against a range of diseases

Название исследования	Полученные результаты
«Мужское обрезание для профилактики ВИЧ: текущие исследования и программные вопросы» [26]	Мужское обрезание является единственным вмешательством, эффективность которого против ВИЧ-инфекции у взрослых доказана в ходе многочисленных рандомизированных контролируемых испытаний. Обрезание взрослых мужчин снижает риск заражения ВИЧ примерно на 60%
«Связь между мужским обрезанием и инфекцией вируса папилломы человека у мужчин и женщин: систематический обзор, метаанализ и метарегрессия» [27]	В 32 исследованиях мужское обрезание было связано с уменьшением шансов распространенных инфекций ВПЧ, снижением частоты инфекций ВПЧ и повышением риска устранения инфекций ВПЧ на головке полового члена среди мужчин. Женщины с обрезанными партнерами были защищены от всех исходов
«Обрезание для профилактики инфекций мочевыводящих путей у мальчиков: систематический обзор рандомизированных испытаний и наблюдательных исследований» [28]	Обрезание снижает риск ИМП. У мальчиков с рецидивирующей ИМП или пузырно-мочеточниковым рефлюксом высокой степени риск рецидива ИМП составляет 10 и 30%, а число, которое необходимо лечить, составляет 11 и 4 соответственно. Кровотечение и инфекция являются наиболее распространенными осложнениями обрезания, встречающимися с частотой около 2%. Клиническая польза, вероятно, будет только у мальчиков с высоким риском ИМП
«Мужское обрезание для профилактики заражения и передачи инфекций, передающихся половым путем» [29]	2 независимых рандомизированных исследования показали, что мужское обрезание снижает заболеваемость ВПГ-2 на 28–34%. Мужское обрезание снижает вирусные ИППП, воспалительные заболевания полового члена у мужчин, а также бактериальный вагиноз, инфекцию <i>T. vaginalis</i> у их женщин
«Мужское обрезание и рак полового члена: систематический обзор и метаанализ» [30]	Обрезание в детстве/подростковом возрасте защищало от инвазивного рака полового члена с суммарным отношением шансов 0,33 (95% ДИ 0,13–0,83). Напротив, были некоторые доказательства того, что риск инвазивного рака полового члена был повышен среди мужчин, обрезанных в основном во взрослом возрасте

привести к фимозу или другим косметическим и функциональным дефектам [31]. Таким образом, следует придерживаться дифференцированного подхода при принятии решения о необходимости проведения обрезания, взвешивая риски и пользу. Если родители принимают решение по проведению циркумцизии у ребенка по религиозным мотивам, операцию следует проводить только в условиях стационара с последующим врачебным контролем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исторические данные подтверждают неподдельный интерес ученых и деятелей различных культур и религий к теме фимоза и обрезания. В традиционных обществах обрезание играло роль обрядового и социального ритуала, тогда как в современную эпоху оно приобрело более

медицинское значение, связанное с профилактикой и лечением ряда заболеваний. В настоящее время крайне важно добиться единого и четкого определения терминов, связанных с физиологическим и патологическим фимозом. Унификация позволит снизить риск ошибок в диагностике и повысить качество профилактических и лечебных мероприятий. Также необходимо проводить просветительскую работу с родителями, направленную на повышение осведомленности о принципах гигиены наружных половых органов у мальчиков, поскольку данный аспект позволит профилировать грозные осложнения. Важен мультидисциплинарный подход к тактике ведения детей с фимозом.



Поступила / Received 01.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 25.07.2025

Принята в печать / Accepted 28.07.2025

Список литературы / References

- Angulo JC, García-Díez M. Male genital representation in paleolithic art: erection and circumcision before history. *Urology*. 2009;74(1):10–14. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2009.01.010>.
- Raveenthiran V. Reply to letter to the Editor: Tracing the origins of circumcision. *J Pediatr Surg*. 2019;54(2):360–361. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.042>.
- Fahmy MAB. History of the Prepuce. In: *Normal and Abnormal Prepuce*. Springer International Publishing. Cham, Switzerland. 2020, pp. 7–20. Available at: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-37621-5>.
- Dunsmuir WD, Gordon EM. The history of circumcision. *BJU Int*. 1999;83(Suppl. 1):1–12. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.0830s1001.x>.
- Hodges FM. Phimosis in antiquity. *World J Urol*. 1999;17(3):133–136. <https://doi.org/10.1007/s003450050120>.
- Hodges FM. The ideal prepuce in ancient Greece and Rome: male genital aesthetics and their relation to lipodermos, circumcision, foreskin restoration, and the kynodesme. *Bull Hist Med*. 2001;75(3):375–405. <https://doi.org/10.1353/bhm.2001.0119>.
- Stokes T. Circumcision: A History of the World's most Controversial Surgery. *BMJ*. 2001;322(7287):680. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1119872>.
- Aggleton P. "Just a snip?": a social history of male circumcision. *Reprod Health Matters*. 2007;15(29):15–21. [https://doi.org/10.1016/S0968-8080\(07\)29303-6](https://doi.org/10.1016/S0968-8080(07)29303-6).
- Rizvi SA, Naqvi SA, Hussain M, Hasan AS. Religious circumcision: a Muslim view. *BJU Int*. 1999;83(Suppl. 1):13–16. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.1999.0830s1013.x>.
- Hunt A. The great masturbation panic and the discourses of moral regulation in nineteenth- and early twentieth-century Britain. *J Hist Sex*. 1998;8(4):575–615. Available at: <https://www.jstor.org/stable/3840411>.
- Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(9):1046–1054. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2006.01653.x>.
- Gairdner D. The fate of the foreskin, a study of circumcision. *Br Med J*. 1949;2(4642):1433–1437. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4642.1433>.
- Староверов ОВ, Хватынец НА. Заболевания крайней плоти у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского*. 2015;94(3):163–166. Режим доступа: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=346&section=4319>. Staroverov OV, Khvatynets NA. Diseases of the prepuce in children. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2015;94(3):163–166. (In Russ.) Available at: <https://pediatriajournal.ru/archive?show=346&section=4319>.
- Hunha GR, Sinclair A, Cao M, Baskin LS. Development of the human prepuce and its innervation. *Differentiation*. 2020;111:22–40. <https://doi.org/10.1016/j.diff.2019.10.002>.
- McPhee AS, Stormont G, McKay AC. Phimosis. *StatPearls Publishing [Internet]*. 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525972>.
- Deibert GA. The separation of the prepuce in the human penis. *Anat Rec*. 1933;57(4):387. Available at: <https://www.cirp.org/library/anatomy/deibert>.
- Coobal AS, Rampersad B. About the Foreskin: Parents' Perceptions and Misconceptions. *West Indian Med J*. 2014;63(5):484–489. <https://doi.org/10.7727/wimj.2012.251>.
- Oster J. Further fate of the foreskin. Incidence of preputial adhesions, phimosis, and smegma among Danish schoolboys. *Arch Dis Child*. 1968;43(228):200–203. <https://doi.org/10.1136/adc.43.228.200>.
- Hsieh TF, Chang CH, Chang SS. Foreskin development before adolescence in 2149 schoolboys. *Int J Urol*. 2006;13(7):968–970. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2006.01449.x>.
- Spilsbury K, Semmens JB, Wisniewski ZS, Holman CD. Circumcision for phimosis and other medical indications in Western Australian boys. *Med J Aust*. 2003;178(4):155–158. Available at: <https://www.mja.com.au/journal/2003/178/4/circumcision-phimosis-and-other-medical-indications-western-australian-boys>.
- Celis S, Reed F, Murphy F, Adams S, Gillick J, Abdelhafeez AH, Lopez PJ. Balanitis xerotica obliterans in children and adolescents: a literature review and clinical series. *J Pediatr Urol*. 2014;10(1):34–39. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2013.09.027>.
- Raveenthiran V. On the rationale of paraphimosis treatment based on a new system of classification. In: *Proceedings of 7th annual conference of Indian Association of Pediatric Surgeons (Tamilnadu – Pondicherry chapter), Vellore, 11–12 July 2008*.
- Makhija D, Shah H, Tiwari C, Dwiwedi P, Gandhi S. Outcome of topical steroid application in children with non-retractile prepuce. *Dev Period Med*. 2018;22(1):71–74. <https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182201.7174>.
- Yachia D. *Text atlas of penile surgery*. London: Informa Healthcare; 2007, pp. 16.
- Osmonov D, Hamann C, Eraky A, Kalz A, Melchior D, Bergholz R, Romero-Otero J. Preputioplasty as a surgical alternative in treatment of phimosis. *Int J Impot Res*. 2022;34:353–358. <https://doi.org/10.1038/s41443-021-00505-9>.
- Weiss HA, Dickson KE, Agot K, Hanks CA. Male circumcision for HIV prevention: current research and programmatic issues. *AIDS*. 2010;24(Suppl. 4):61–69. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000390708.66136.f4>.
- Shapiro SB, Laurie C, El-Zein M, Franco EL. Association between male circumcision and human papillomavirus infection in males and females: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(8):968–978. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.028>.
- Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):853–858. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.049353>.
- Tobian AA, Gray RH, Quinn TC. Male circumcision for the prevention of acquisition and transmission of sexually transmitted infections: the case for neonatal circumcision. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(1):78–84. <https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2009.232>.
- Larke NL, Thomas SL, dos Santos Silva I, Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011;22(8):1097–110. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9785-9>.
- Siroosbakht S, Rezakhanli B. A comprehensive comparison of the early and late complications of surgical circumcision in neonates and children: A cohort study. *Health Sci Rep*. 2022;5(6):e939. <https://doi.org/10.1002/hsr.2939>.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии имени академика Г.Н. Сперанского, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; педиатр, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; zakharova-rmapo@yandex.ru

Гусева Наталья Борисовна, 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 Московского городского центра детской урологии, андрологии и патологии тазовых органов, Детская городская клиническая больница №9 имени Г.Н. Сперанского; 123317, Россия, Москва, Шмитовский проезд, д. 29; главный научный сотрудник отдела хирургии детского возраста, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2; guseva-n-b@yandex.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

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

Оробинский Сергей Борисович, врач – детский хирург, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; orobinskij.s@yandex.ru

Information about the authors:

Irina N. Zakharova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Pediatrician, Bashlyeva City Children's Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; zakharova-rmapo@yandex.ru

Natalia B. Guseva, 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 Moscow City Center for Pediatric Urology, Andrology and Pelvic Pathology, Children's City Clinical Hospital No. 9 named after G.N. Speransky; 29 Shmitovsky Proezd, Moscow, 123317, Russia; Chief Research Associate of Department of Pediatric Surgery, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia; guseva-n-b@yandex.ru

Viktoriia D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika.churilova.2020@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

Sergey B. Orobinsky, Pediatric Surgeon of Bashlyeva City Children's Clinical; 28, Geroev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; orobinskij.s@yandex.ru

Возможности вскармливания детей с онкологическими заболеваниями с учетом вкусовой чувствительности на амбулаторном этапе

Т.А. Евдокимова^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9178-6659>, et2005@yandex.ru

Т.А. Ковтун^{2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0303-6899>, kovtunfnkc@yandex.ru

А.Е. Анджель¹, <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>, AndzhelAE@zdrav.mos.ru

Ю.С. Яблокова¹, <https://orcid.org/0009-0002-3498-6827>, YablokovaYS@zdrav.mos.ru

¹ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9

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

Резюме

Рациональное питание играет важнейшую роль в обеспечении гармоничного физического развития и когнитивных способностей младенцев и детей раннего возраста, что актуально в контексте педиатрической онкологии на амбулаторном этапе. Дети с онкологическими заболеваниями могут иметь проблемы с кормлением и нутритивным статусом. Эти состояния требуют мониторинга и нередко незамедлительного вмешательства, а также индивидуального подхода к коррекции. Сложности с питанием детей раннего возраста, страдающих онкологическими заболеваниями, можно условно разделить на несколько категорий. Первая группа включает трудности с потреблением пищи, такие как нарушение жевания, дисфагия и изменения вкусовой чувствительности. Вторая группа связана с аппетитом, включая гипорексию и гиперрексию, избирательный аппетит и страх приема пищи. Третья категория охватывает нарушения в работе желудочно-кишечного тракта и сохраняющиеся метаболические изменения. Четвертая – изменения в структуре питания и формирование порочных пищевых привычек. Все эти проблемы могут существенно повлиять на нутритивный статус детей с онкологическими заболеваниями, что выражается в тканевом дисбалансе, недостатке или избытке массы тела и негативно сказывается на их здоровье и качестве жизни. Причины этих нарушений разнообразны и могут быть связаны как с прямым воздействием онкологического заболевания, так и с побочными эффектами лечения, а также с эмоциональным стрессом. Разработка и внедрение персонализированных программ питания, учитывающих потребности детей раннего возраста, отвечающих всем требованиям по составу, безопасности и вкусовым качествам, а также разработанных на основе научных исследований, являются критически важными компонентами комплексного и мультидисциплинарного подхода при наблюдении за такими пациентами в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: детское питание, онкология, козье молоко, детская смесь, продукты прикорма, педиатрия, амбулаторный этап

Для цитирования: Евдокимова ТА, Ковтун ТА, Анджель АЕ, Яблокова ЮС. Возможности вскармливания детей с онкологическими заболеваниями с учетом вкусовой чувствительности на амбулаторном этапе. *Медицинский совет.* 2025;19(19):296–302. <https://doi.org/10.21518/ms2025-461>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibility of feeding children with cancer, taking into account taste sensitivity at the outpatient stage

Tatiana A. Evdokimova^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-9178-6659>, et2005@yandex.ru

Tatiana A. Kovtun^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0303-6899>, kovtunfnkc@yandex.ru

Andrey E. Andzhel¹, <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>, AndzhelAE@zdrav.mos.ru

Yuliya S. Yablokova¹, <https://orcid.org/0009-0002-3498-6827>, YablokovaYS@zdrav.mos.ru

¹ Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

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

Abstract

Rational nutrition plays a crucial role in ensuring the harmonious physical development and cognitive abilities of infants and young children, which is relevant in the context of pediatric oncology, at the outpatient stage. Children with cancer may have problems with feeding and nutritional status. These conditions require monitoring and often immediate intervention, as well as an individual approach to correction. The nutritional difficulties of young children suffering from cancer can be roughly divided into several categories. The first group includes difficulties with eating, such as impaired chewing, dysphagia, and changes in taste sensitivity. The second group is associated with appetite, including hyporexia and hyperrexia, selective

appetite, and fear of eating. The third category includes disorders of the gastrointestinal tract and persistent metabolic changes. The fourth category is changes in the structure of nutrition and the formation of vicious eating habits. All these problems can significantly affect the nutritional status of children with cancer, which is reflected in tissue imbalance, lack or excess of body weight and negatively affects their health and quality of life. The causes of these disorders are diverse and can be related to both the direct effects of cancer, as well as side effects of treatment, as well as emotional stress. The development and implementation of personalized nutrition programs that take into account the needs of young children, meet all requirements in terms of composition, safety and taste, as well as those developed on the basis of scientific research, are the most important components of an integrated and multidisciplinary approach to monitoring such patients on an outpatient basis.

Keywords: baby food, oncology, goat's milk, infant formula, complementary foods, pediatrics, outpatient stage

For citation: Evdokimova TA, Kovtun TA, Andzhel AE, Yablokova YuS. The possibility of feeding children with cancer, taking into account taste sensitivity at the outpatient stage. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):296–302. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-461>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Сбалансированное питание в детском возрасте основывается на разнообразии рациона, что обеспечивает растущий организм необходимыми макро- и микроэлементами. Это способствует физическому и когнитивному развитию, а также формированию вкусовых предпочтений у детей [1].

Дети с онкологическими заболеваниями представляют собой когорту пациентов, требующих мультидисциплинарного подхода к лечению, включающего не только продолжительные терапевтические курсы, но и применение разнообразных методов, таких как хирургические вмешательства, полихимиотерапия, лучевая терапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Эти методы, несомненно, оказывают значительное влияние на общее состояние пациента, его нутритивный статус и качество жизни [2–4]. У детей, проходящих лечение по поводу злокачественных новообразований, часто наблюдаются выраженные нарушения, характеризующиеся значительным снижением аппетита, прогрессирующей потерей массы тела и катаболической направленностью метаболических процессов [5, 6]. Данные метаболические дисфункции обусловлены как патофизиологическими изменениями, вызванными опухолевым процессом, так и специфическим воздействием противоопухолевых терапевтических агентов [7–9]. Каждый этап лечения сопровождается рядом ограничений в питании, связанных как с медицинскими показаниями, например, исключение или ограничение в употреблении отдельных продуктов и блюд, а иногда и целой категории, так и отказом ребенка от еды в силу развития неблагоприятных проявлений, например эметического синдрома, воспалительных изменений слизистой ротовой полости и ЖКТ, изменений ольфакторной чувствительности и вкусового восприятия.

В условиях стационарного лечения врачи обладают возможностью активного вмешательства и динамической коррекции нутритивного статуса, однако на амбулаторном этапе процесс мониторинга и коррекции изменений в питании пациентов часто затруднен.

Важные задачи, требующие немедленного решения при организации питания младенцев и детей раннего

возраста с онкологическими заболеваниями, включают обеспечение организма необходимыми питательными веществами в достаточном количестве и снижение рисков, связанных с возможными неблагоприятными последствиями противоопухолевого лечения. Это необходимо для удовлетворения повышенного расхода энергии, характерного для измененных обменных процессов, происходящих в период заболевания, а также для обеспечения адекватного роста и развития. Кроме того, важно формировать правильные пищевые привычки и развивать вкусовое восприятие у детей.

ПРОБЛЕМЫ С ПИТАНИЕМ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, находящиеся на амбулаторном этапе лечения, могут иметь ряд сложностей, связанных с питанием. При этом следует отметить, что данные проблемы могут быть многообразны и связаны как с самим заболеванием, так и последствиями противоопухолевого лечения.

Метаболические нарушения, возникающие в контексте онкологических заболеваний, часто коррелируют с топографией опухолевого процесса и являются результатом сложного взаимодействия между патофизиологическими механизмами опухолевого роста, цитотоксическими эффектами терапевтических процедур и реактивными изменениями в организме пациента [10]. Белок и энергия критически важны для нормального функционирования организма, особенно у детей в период роста и развития. Нарушения, связанные с поступлением и усвоением пластических и питательных веществ во время противоопухолевой терапии, могут сохраняться и после основного лечения, что особенно критично для младенцев и детей раннего возраста [11].

Дисфункции жевания и глотания могут манифестировать как в процессе опухолевой прогрессии, так и на этапе лечения, особенно после лучевой терапии и хирургического вмешательства. Эти функциональные расстройства существенно ограничивают допустимый объем и консистенцию потребляемой пищи.

Проблемы с кормлением и пищевым поведением поведения могут сохраняться в течение длительного времени и нередко выходят за рамки противоопухолевой терапии.

Одной из частых жалоб у детей с онкологическими заболеваниями как на этапе основного лечения в стационаре, так и на амбулаторном этапе является изменение вкусовой чувствительности.

Вкусовая чувствительность с физиологической точки зрения представляет собой комплексный процесс восприятия химических и физических раздражителей, поступающих с пищей, и адекватного реагирования на них. Для полноценного восприятия вкусовой палитры требуется взаимодействие не только вкусовых рецепторов, специфичных для горького, соленого, сладкого, кислого и умами вкусов, но и тепловых рецепторов, участвующих в восприятии остроты, а также тактильных и механорецепторов, локализованных в ротовой полости. Дополнительно давление, оказываемое на рецепторы вокруг корней зубов, также вносит свой вклад в общую сенсорную картину. В широком смысле вкусовая чувствительность включает в себя не только физиологические аспекты, но и психологические компоненты, такие как вкусовые привычки и предпочтения [12].

После рождения основным источником информации о вкусах становится грудное молоко или молочная смесь. С введением прикорма интенсивность вкусовой стимуляции возрастает за счет не только химических и физических раздражителей, но и изменений вида и формы подачи пищи.

Формирование вкусовых привычек и предпочтений также тесно связано с обонятельной способностью, которая играет важную роль в восприятии вкусовых ощущений. Ароматические вещества, воздействующие на обонятельные анализаторы, обогащают и дополняют вкусовую палитру, создавая более сложные и многогранные сенсорные впечатления. Таким образом, вкусовая чувствительность представляет собой многогранный процесс, включающий как физиологические, так и психологические аспекты, и играет одну из главенствующих ролей в формировании пищевых привычек у детей, оказывая значительное влияние на их пищевое поведение. Эти факторы, в свою очередь, имеют прямое воздействие на процессы роста, развития и общее состояние здоровья в долгосрочной перспективе. В свете этого вопросы организации питания детей с онкологическими заболеваниями требуют особого внимания на всех этапах их развития с акцентом не только на обеспечение сбалансированного поступления макро- и микронутриентов, но и на формирование устойчивых вкусовых предпочтений [13–16].

АППЕТИТ И ПИЩЕВОЕ ПОВЕДЕНИЕ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Изменение аппетита у детей с онкологическими заболеваниями особенно опасно для младенцев и детей раннего возраста, т. к. в этот период формируются вкусовые предпочтения и пищевое поведение [17]. Аппетит

регулируется орексигенными и анорексигенными нейронами гипоталамуса. Воспалительный ответ при злокачественных новообразованиях повышает уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-6), которые воздействуют на центр аппетита и подавляют желание принимать пищу, усугубляя явления катаболизма [18].

Дополнительные факторы, такие как побочные эффекты химио- и лучевой терапии, антимикробное лечение, эмоциональные расстройства и болевой синдром, а также повреждение вкусовых рецепторов и гастроинтестинальные нарушения (тошнота, боль), усугубляют снижение аппетита и нутриционный дефицит [19].

Гастроинтестинальные нарушения, такие как тошнота, рвота и мукозит ротовой полости, ухудшают усвоение питательных веществ. Повреждение слизистой оболочки и токсическое воздействие на органы пищеварения снижают секрецию ферментов, что усугубляет проблему [20].

Длительность и степень пищевых деприваций оказывают значительное влияние на тяжесть клинических исходов. Раннее ограничение питания нарушает метаболизм и развитие систем, особенно в младенчестве. У детей недостаток питания может привести к долгосрочным нарушениям в функционировании организма, задержке развития и негативным последствиям для здоровья на протяжении длительного периода [21].

Вопросы расстройств пищевого поведения у детей с онкологическими заболеваниями остаются сложной и малоизученной темой. Определить их распространенность трудно из-за отсутствия единых критериев. Выделяют три основных типа: ограниченный аппетит, избирательность в питании и страх перед едой [22–25].

В условиях сниженного аппетита наблюдается феномен ускоренного насыщения, при этом объем потребляемой пищи оказывается недостаточным для удовлетворения энергетических и пластических потребностей организма.

Этиология низкого аппетита у детей с онкологическими заболеваниями весьма многообразна и может быть обусловлена различными патофизиологическими механизмами. В частности, снижение аппетита может быть следствием соматических заболеваний, влияющих на метаболические процессы и регуляцию пищевого поведения. Кроме того, первичные нарушения регуляции аппетита, такие как младенческая анорексия, представляют собой врожденные или приобретенные расстройства, характеризующиеся избирательной утратой интереса к пище [26].

Дополнительно следует отметить, что ятрогенные факторы, включающие зондовое питание, фармакотерапию препаратами, подавляющими аппетит или вызывающими эметический синдром, также могут существенно влиять на аппетит и пищевое поведение, приводя к его снижению и, как следствие, к дисбалансу нутритивного статуса [27–30].

Эта классификация систематизирует подходы к диагностике и лечению. У детей с онкологическими заболеваниями часто встречаются несколько типов расстройств, что требует индивидуального подхода врачей для разработки комплексного плана терапии.

Таким образом, нарушение аппетита у детей, получающих противоопухолевую терапию, является мультифакторальным процессом, включающим как центральные, так и периферические механизмы регуляции пищевого поведения. Понимание этих механизмов и их комплексное воздействие на нутритивный статус детей имеет важное значение для разработки эффективных стратегий питания у младенцев и детей раннего возраста в условиях онкологического заболевания.

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ РЕШЕНИЯ

Врачи амбулаторного звена, осуществляющие наблюдение за детьми с онкологическими заболеваниями, сталкиваются с ключевой задачей обеспечения их гармоничного физического и психоэмоционального развития. Ее решение включает детальный мониторинг нутритивного статуса, превентивные меры и своевременную коррекцию не только метаболических нарушений, но пищевого поведения. Для достижения этой цели необходимо применение персонализированного подхода, учитывающего индивидуальные особенности вкусовых предпочтений ребенка, а также возможные изменения в метаболизме и аппетите, обусловленные заболеванием и проводимой терапией.

ВЫБОР ДЕТСКОЙ СМЕСИ

Приоритетность грудного вскармливания для младенцев является основополагающим принципом в педиатрической практике, и его сохранение должно быть безусловным. В случае невозможности реализации грудного вскармливания необходимо оперативно назначать докорм или переходить к искусственному вскармливанию, при этом индивидуальный подбор смеси должен осуществляться с учетом медицинских показаний и рекомендаций специалистов.

При выборе детской молочной смеси требуется тщательный учет множества факторов, включающих возраст ребенка, его нутритивный статус, наличие сенситизации к компонентам коровьего молока, лактазную недостаточность, вкусовые предпочтения, возможные аллергические реакции, метаболические особенности организма, а также физиологическое состояние пищеварительной системы. Следует также принимать во внимание индивидуальные особенности развития ребенка, такие как генетическая предрасположенность к аллергическим заболеваниям или метаболическим нарушениям.

Например, у детей с онкологическими заболеваниями, которые прошли курс противоопухолевой терапии, могут наблюдаться изменения в аппетите и вкусовых предпочтениях. Использование комплексного подхода к выбору продукта для вскармливания, основанного на всестороннем анализе вышеупомянутых факторов, позволяет обеспечить адекватное питание, соответствующее физиологическим и метаболическим потребностям растущего организма. Это, в свою очередь, способствует оптимальному развитию ребенка, минимизируя риск возникновения побочных эффектов.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СМЕСЕЙ НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Исследование, проведенное в 2019 г. на животной модели, выявило более высокую органолептическую привлекательность козьего молока по сравнению с коровьим [31]. Результаты исследования по сравнительному восприятию младенцами двух групп смесей на основе новозеландского козьего молока и коровьего молока, продемонстрировали сопоставимые уровни удовольствия от кормления для обеих групп, что свидетельствует о субъективной удовлетворенности процессом потребления пищи. Однако, несмотря на это, младенцы, получавшие детскую смесь на основе новозеландского козьего молока, показали лучшую реакцию на пищевые стимулы, общий аппетит и качество жизни, что подтверждается объективными и субъективными показателями [32]. По мнению авторов, данное предпочтение обусловлено функционированием центральных нейронных механизмов, регулирующих гедонистические аспекты пищевого поведения [32]. Это предположение подтверждается современными концепциями нейрофизиологии аппетита и удовольствия от потребления пищи, которые интегрируют сложные взаимодействия между сенсорными, эмоциональными и мотивационными компонентами питания [31].

Эти наблюдения коррелируют с результатами исследований на животных моделях и взрослых субъектах. Например, исследование с участием 33 взрослых выявило более выраженное чувство сытости после потребления продуктов на основе козьего молока по сравнению с коровьим, что указывает на потенциальную роль жирных кислот в регуляции аппетита [33]. Динамика концентрации гормонов, таких как грелин и GLP-1, в крови после употребления продуктов на основе козьего молока подтверждает участие GLP-1 в механизме насыщения [34].

Сравнительный анализ химического состава молока различных домашних животных выявляет существенные различия между козьим и коровьим молоком. Козье молоко характеризуется уникальным профилем микронутриентов, включая витамины, минералы и белки, что отличает его от аналогов и потенциально обуславливает его преимущества в терапевтических целях, особенно при нарушениях всасывания (синдром мальабсорбции) [33, 35].

Жирнокислотный профиль козьего молока также имеет отличия. В частности, оно содержит повышенное количество среднецепочечных жирных кислот, таких как каприловая (C8) и каприновая (C10), в то время как коровье молоко богато масляной (C4) кислотой и иногда пальмитиновой (C16:0) [36–38]. Среднецепочечные жирные кислоты обладают высокой биологической активностью и метаболической ценностью, поскольку они быстро окисляются в печени, что способствует достижению чувства насыщения [39–41].

Другим отличием козьего молока от коровьего являются особенности белка. Бета-казеин, являющийся компонентом коровьего молока, может оказывать негативное воздействие на здоровье человека,

проявляющееся в виде желудочно-кишечных симптомов и воспалительных процессов. Этот эффект обусловлен наличием пептида бета-казоморфина-7 (BCM-7), который легко образуется в процессе ферментативного расщепления бета-казеина типа A1. Следует отметить, что A1-тип бета-казеина, характеризующийся наличием гистидина в 67-й позиции, демонстрирует повышенную восприимчивость к ферментативному гидролизу. В результате данного процесса происходит образование биологически активного пептида BCM-7, который, в свою очередь, может быть ассоциирован с развитием пищеварительных расстройств и воспалительных процессов. В отличие от вышеупомянутого типа A2-варианта бета-казеина, который содержит пролин в 67-м положении, обладает значительно меньшей ферментативной уязвимостью. Это свойство приводит к минимизации или практически полному отсутствию образования BCM-7, что может способствовать снижению риска возникновения неблагоприятных гастроэнтерологических реакций [42]. Важно отметить, что бета-казеин типа A1 присутствует исключительно в коровьем молоке. Все остальные виды молока млекопитающих, включая козье и человеческое, содержат исключительно бета-казеин типа A2. Этот факт имеет важное значение для понимания биологических и физиологических различий между различными типами молока [43].

Исследования, посвященные изучению свойств молока, не содержащего бета-казеин типа A1, подтверждают его потенциальные преимущества для здоровья человека. В частности, такие продукты могут способствовать улучшению состояния желудочно-кишечного тракта, нормализации консистенции и частоты стула, а также повышению толерантности к лактозе.

Козье молоко, в силу своего естественного содержания исключительно бета-казеина типа A2, обладает уникальными свойствами, благоприятно влияющими на пищеварение. Это свойство особенно важно для применения в производстве детских молочных смесей, где использование козьего молока может способствовать улучшению пищеварительной функции у младенцев [44].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОДУКТОВ ПРИКОРМА НА ОСНОВЕ КОЗЬЕГО МОЛОКА У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Введение продуктов прикорма на основе козьего молока в рацион ребенка направлено на обогащение его питания важными нутриентами и расширение вкусовых предпочтений. Благодаря уникальным биологическим и органолептическим свойствам козьего молока данный подход может положительно сказаться на общем состоянии здоровья и развитии ребенка. Эти особенности делают козье молоко востребованным в детском питании, особенно в условиях растущих требований к качеству и безопасности продуктов для прикорма.

Коллектив авторов из Санкт-Петербурга и Казани провел двуцентровое клиническое исследование, направленное на изучение пищевой переносимости и вкусового

восприятия двух продуктов прикорма на основе козьего молока БИБИКОЛЬ®: овощного и овощно-зернового. В исследовании приняли участие 92 здоровых младенца в возрасте от 8 до 11 мес. Оценка пищевого поведения проводилась методом анкетирования, а физическое развитие детей анализировалось в динамике. Результаты оценки пищевой переносимости продемонстрировали высокую эффективность всех исследуемых продуктов. Физическое развитие детей в обоих регионах соответствовало установленным нормативам как на начальном этапе исследования, так и по его завершении. Анализ вкусового восприятия выявил региональные особенности, которые, вероятно, обусловлены местом проживания детей и пищевыми предпочтениями матерей во время беременности. Это свидетельствует о том, что при расширении рациона младенца необходимо учитывать индивидуальные особенности вкусовых предпочтений и возможные региональные различия [45].

Продукты прикорма БИБИКОЛЬ® обеспечивают энергетическое влияние на организм ребенка натуральных биологически активных компонентов козьего молока, которое входит в состав продуктов прикорма, включая олигосахариды и среднецепочечные триглицериды (СЦТ). Олигосахариды козьего молока способствуют модуляции микробиома кишечника, усиливая его барьерные функции и повышая устойчивость к патогенным микроорганизмам [46]. В свою очередь, СЦТ обеспечивают более быстрое и эффективное энергетическое обеспечение, оптимизируя нутритивную плотность продукта. Эти компоненты оказывают положительное влияние на процессы пищеварения у детей раннего возраста с онкологическими заболеваниями, способствуя обеспечению их метаболических функций и влияя на состояние здоровья. Широкий выбор вкусов продуктов прикорма БИБИКОЛЬ® (каши, печенья, овощные, фруктовые пюре и т. д.), а также присутствие в их составе козьего молока, отличающегося вкусовой привлекательностью [31, 32], могут помочь в формировании пищевого поведения ребенка с онкологическими заболеваниями.

Современные методы разработки продуктов прикорма БИБИКОЛЬ® позволили создать сбалансированные и высококачественные продукты прикорма, соответствующие физиологическим и метаболическим потребностям детского организма, способствуя его гармоничному развитию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексный и научно обоснованный подход к организации питания детей с онкологическими заболеваниями является важным аспектом комплексной терапии и реабилитации, направленным на улучшение качества жизни и минимизацию негативных последствий заболевания.

Для минимизации рисков, связанных с алиментарным статусом, и обеспечения адекватного физического и психоэмоционального развития детей раннего возраста с онкологическими заболеваниями на амбулаторном

этапе лечения необходимо применять персонализированный подход к формированию рациона с учетом индивидуальных потребностей и вкусовых предпочтений ребенка. Это включает в себя своевременное, последовательное и обоснованное введение продуктов прикорма, учитывая их пищевую ценность, энергетическую плотность и органолептические характеристики.

Продукты на основе козьего молока, такие как детские молочные смеси НЭННИ®, приготовленные на основе молока новозеландских коз, и продукты прикорма БИБИКОЛЬ®, содержащие козье молоко, могут рассматриваться как предпочтительный выбор для организации питания младенцев и детей раннего возраста как в условиях стационарного лечения, так и на амбулаторном этапе. Эти продукты обладают высокой биодоступностью питательных веществ, высокими органолептическими

свойствами, что делает их особенно подходящими для данной категории пациентов.

Таким образом, комплексный подход к организации питания детей с онкологическими заболеваниями, основанный на интегративных принципах современной науки и профессиональных компетенциях медицинского персонала, является ключевым элементом мультидисциплинарного лечения. Этот подход предполагает не только обеспечение адекватного нутритивного статуса, но и учет психоэмоционального состояния ребенка, что способствует улучшению качества жизни и повышению эффективности терапевтических мероприятий.



Поступила / Received 25.09.2025

Поступила после рецензирования / Revised 13.10.2025

Принята в печать / Accepted 15.10.2025

Список литературы / References

1. Баранов АА, Тутельян ВА. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.; 2019. 112 с. Режим доступа: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf.
2. Вашура АЮ, Кучер МА, Ковтун ТА, Алымова ЮА, Литвинов ДВ, Зубаровская ЛС, Кулагин АД. Роль и актуальность нутрициологического диагноза в онкопедиатрии. *Медицинский совет*. 2023;(12):99–109. <https://doi.org/10.21518/ms2023-170>.
Vashura AY, Kucher MA, Kovtun TA, Alymova YA, Litvinov DV, Zubarovskaya LS, Kulagin AD. The role and relevance of nutritional diagnosis in pediatric oncology. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(12):99–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-170>.
3. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–495. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70218-7).
4. Armstrong GT, Stovall M, Robison LL. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*. 2010;174(6):840–850. <https://doi.org/10.1667/RR1903.1>.
5. Estado nutricio en pacientes de primer ingreso a hospitalización del Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología [Nutritional status in patients first hospital admissions service hematology National Cancer Institute]. *Nutr Hosp*. 2013;28(4):1259–1265. (In Spanish) <https://doi.org/10.3305/nh.2013.28.4.6484>.
6. Withycombe JS, Smith LM, Meza JL, Merkle C, Faulkner MS, Ritter L et al. Weight change during childhood acute lymphoblastic leukemia induction therapy predicts obesity: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):434–439. <https://doi.org/10.1002/pbc.25316>.
7. Полевиченко ЕВ. Нутритивные аспекты лечения злокачественных новообразований у детей. *РМЖ*. 2009;22(17):1512–1516. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nutritivnye_aspekty_lecheniya_zlokachestvennyh_novoobrazovaniy_u_detey.
Polevichenko EV. Nutritional aspects of the treatment of malignant neoplasms in children. *RMJ*. 2009;22(17):1512–1516. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/onkologiya/Nutritivnye_aspekty_lecheniya_zlokachestvennyh_novoobrazovaniy_u_detey.
8. Benson AC, Torode ME, Singh MA. Muscular strength and cardiorespiratory fitness is associated with higher insulin sensitivity in children and adolescents. *Int J Pediatr Obes*. 2006;1(4):222–231. <https://doi.org/10.1080/17477160600962864>.
9. Майорова ОА, Румянцев АГ. Особенности желудочно-кишечного тракта у пациентов с онкологическими заболеваниями и при проведении цитостатической терапии (клинико-морфологические и функциональные изменения). *Российский педиатрический журнал*. 2001;(6):44–48. Режим доступа: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=66621>.
Mayорова ОА, Rumyantsev AG. Features of the gastrointestinal tract in patients with oncological diseases and during cytostatic therapy (clinical, morphological and functional changes). *Russian Pediatric Journal*. 2001;(6):44–48. (In Russ.) Available at: <http://elib.fesmu.ru/Article.aspx?id=66621>.
10. Вашура АЮ, Ковтун ТА, Лукина СС. Нарушения вкусоощущения у детей с гемобластомами и злокачественными опухолями центральной нервной системы, закончивших лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021;66(4):74–80. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-74-80>.
Vashura AY, Kovtun TA, Lukina SS. Taste disorders in children with hemoblastosis and malignant CNS tumors after treatment. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021;66(4):74–80. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-4-74-80>.
11. Argilés JM, Moore-Carrasco R, Fuster G, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: the molecular mechanisms. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35(4):405–409. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(02\)00251-0](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00251-0).
12. Damasco-Ávila E, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Rivera-Luna R. Feeding difficulties and eating disorders in pediatric patients with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(3):113–119. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000072>.
13. Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Мачнева ЕБ, Касьянова АН. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2018;63(4):23–29. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29>.
Zakharova IN, Dmitriyeva YuA, Machneva EB, Kasyanova AN. Physiology of taste perception: the role of genetic and environmental factors in the formation of taste preferences. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018;63(4):23–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29>.
14. Захарова ИН, Дмитриева ЮА, Гордеева ЕА. От чего зависит формирование вкусовых предпочтений у младенцев. *Вопросы современной педиатрии*. 2012;11(6):69–74. <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.494>.
Zakharova IN, Dmitriyeva YuA, Gordeeva EA. What does the gustatory preferences development in infants depend on? *Current Pediatrics*. 2012;11(6):69–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v11i6.494>.
15. Cohen J, Laing DG, Wilkes FJ, Chan A, Gabriel M, Cohn RJ. Taste and smell dysfunction in childhood cancer survivors. *Appetite*. 2014;75:135–140. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.01.001>.
16. Beaulieu-Gagnon S, Bélanger V, Marcil V. Food habits during treatment of childhood cancer: a critical review. *Nutr Res Rev*. 2019;32(2):265–281. <https://doi.org/10.1017/S0954422419000131>.
17. Вашура АЮ, Алымова ЮА. Особенности питания детей раннего возраста с онкологическими заболеваниями в процессе противоопухолевого лечения. *Медицинский совет*. 2019;(11):200–204. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-200-204>.
Vashura AY, Alymova JA. Nutrition features of young children with oncological diseases in the process of antitumor treatment. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(11):200–204. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-11-200-204>.
18. Scholnik-Cabrera A, Chávez-Blanco A, Domínguez-Gómez G, Dueñas-González A. Understanding tumor anabolism and patient catabolism in cancer-associated cachexia. *Am J Cancer Res*. 2017;7(5):1107–1135. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560061>.
19. Esper DH, Harb WA. The cancer cachexia syndrome: a review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr Clin Pract*. 2005;20(4):369–376. <https://doi.org/10.1177/0115426505020004369>.
20. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PSDS. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein*. 2018;16(1):eRW4007. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082018rw4007>.

21. Scaglioni S, De Cosmi V, Mazzocchi A. Nutritional Habits and Interventions in Childhood. *Nutrients*. 2022;14(13):2730. <https://doi.org/10.3390/nu14132730>.
22. Garg P, Williams JA, Satyavrat V. A pilot study to assess the utility and perceived effectiveness of a tool for diagnosing feeding difficulties in children. *Asia Pac Fam Med*. 2015;14(1):7. <https://doi.org/10.1186/s12930-015-0024-5>.
23. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017;36(1):11–48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
24. Becker P, Carney LN, Corkins MR, Monczka J, Smith E, Smith SE et al.; Academy of Nutrition and Dietetics; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: indicators recommended for the identification and documentation of pediatric malnutrition (undernutrition). *Nutr Clin Pract*. 2015;30(1):147–161. <https://doi.org/10.1177/0884533614557642>.
25. Damasco-Ávila E, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Rivera-Luna R. Feeding difficulties and eating disorders in pediatric patients with cancer. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(3):113–119. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.19000072>.
26. Kerzner B, Milano K, MacLean WC, Berall G, Stuart S, Chatoor I. A practical approach to classifying and managing feeding difficulties. *Pediatrics*. 2015;135(2):344–353. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1630>.
27. Aldridge VK, Dovey TM, Martin CI, Meyer C. Identifying clinically relevant feeding problems and disorders. *J Child Health Care*. 2010;14(3):261–270. <https://doi.org/10.1177/1367493510370456>.
28. Bryant-Waugh R, Markham L, Kreipe RE, Walsh BT. Feeding and eating disorders in childhood. *Int J Eat Disord*. 2010;43(2):98–111. <https://doi.org/10.1002/eat.20795>.
29. Chatoor I. Feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2002;11(2):163–183. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(01\)00002-5](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(01)00002-5).
30. Павловская ЕВ. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции. *Медицинский совет*. 2021;(17):32–39. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2>.
31. Павловская ЕВ. Нарушения пищевого поведения у детей раннего возраста: современные подходы к диагностике и коррекции. *Медицинский совет*. 2021;(17):32–39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-17-2>.
32. Klockars A, Wood EL, Gartner SN, McColl LK, Levine AS, Carpenter EA et al. Palatability of Goat's versus Cow's Milk: Insights from the Analysis of Eating Behavior and Gene Expression in the Appetite-Relevant Brain Circuit in Laboratory Animal Models. *Nutrients*. 2019;11(4):720. <https://doi.org/10.3390/nu11040720>.
33. Jung C, González Serrano A, Batard C, Seror E, Gelwane G, Poidvin A et al. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey-Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants Enjoy More? A Feasibility, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(18):4057. <https://doi.org/10.3390/nu15184057>.
34. Rubio-Martín E, García-Escobar E, Ruiz de Adana MS, Lima-Rubio F, Peláez L, Caracul AM et al. Comparison of the Effects of Goat Dairy and Cow Dairy Based Breakfasts on Satiety, Appetite Hormones, and Metabolic Profile. *Nutrients*. 2017;9(8):877. <https://doi.org/10.3390/nu9080877>.
35. Jung C, González Serrano A, Batard C, Seror E, Gelwane G, Poidvin A et al. Whole Goat Milk-Based Formula versus Whey-Based Cow Milk Formula: What Formula Do Infants Enjoy More? – A Feasibility, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2023;15(18):4057. <https://doi.org/10.3390/nu15184057>.
36. Barrionuevo M, Alferez MJ, Lopez AI, Sanz SM, Campos MS. Beneficial effect of goat milk on nutritive utilization of iron and copper in malabsorption syndrome. *J Dairy Sci*. 2002;85(3):657–664. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(02\)74120-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(02)74120-9).
37. Садовой ВВ, Вобликова ТВ, Пермяков АВ. Жирнокислотный состав козьего и овечьего молока и его трансформация в процессе производства йогурта. *Техника и технология пищевых производств*. 2019;49(4):555–562. <https://doi.org/10.2603/2074-9414-2019-4-555-562>.
38. Sadovoy VV, Voblikova TV, Permyakov AV. Fatty Acid Composition of Goat and Sheep Milk: Transformation during Yogurt Production. *Food Processing: Techniques and Technology*. 2019;49(4):555–562. (In Russ.) <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-4-555-562>.
39. Скидан ИН, Гуляев АЕ, Казначеев КС. Жировые глобулы как детерминанты пищевой и биологической ценности козьего молока. *Вопросы питания*. 2015;84(2):81–95. Режим доступа: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/350.html?SSr=07E90A17B4276.
40. Skidan IN, Gulyaev AE, Kaznacheev KS. Milk fat globules, as determinants of the nutritional and biological value of goat milk. *Voprosy Pitaniya*. 2015;84(2):81–95. (In Russ.) Available at: https://www.voprosy-pitaniya.ru/ru/articles_diet/350.html?SSr=07E90A17B4276.
41. Jirillo F, Magrone T. Anti-inflammatory and anti-allergic properties of donkeys' and goats' milk. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2014;14(1):27–37. <https://doi.org/10.2174/1871530314666140121143747>.
42. St-Onge MP, Jones PJ. Physiological effects of medium-chain triglycerides: potential agents in the prevention of obesity. *J Nutr*. 2002;132(3):329–332. <https://doi.org/10.1093/jn/132.3.329>.
43. Bellissimo N, Akhavan T. Effect of macronutrient composition on short-term food intake and weight loss. *Adv Nutr*. 2015;6(3):302–308. <https://doi.org/10.3945/an.114.006957>.
44. Lemarié F, Beauchamp E, Legrand P, Rioux V. Revisiting the metabolism and physiological functions of caprylic acid (C8:0) with special focus on ghrelin octanoylation. *Biochimie*. 2016;120:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.08.002>.
45. Bech AM, Kristiansen KR. Milk protein polymorphism in Danish dairy cattle and the influence of genetic variants on milk yield. *J Dairy Res*. 1990;57(1):53–62. <https://doi.org/10.1017/S0022029900026601>.
46. Barnett MP, McNabb WC, Roy NC, Woodford KB, Clarke AJ. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(6):720–727. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.898260>.
47. Jianqin S, Leiming X, Lu X, Yelland GW, Ni J, Clarke A. Erratum to: 'Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk'. *Nutr J*. 2016;15(1):45. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0164-y>.
48. Новикова ВП, Завьялова АН, Балашов АЛ, Маланicheva ТГ, Чуракова ИЮ, Самигуллина СБ. Пищевая переносимость и вкусовое восприятие оригинальных продуктов прикорма на основе козьего молока: результаты многоцентрового клинического исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2023;68(6):75–84. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-6-75-84>.
49. Novikova VP, Zavyalova AN, Balashov AL, Malanicheva TG, Churakova IYU, Samigullina SB. Tolerance and taste perception of goat milk-based original complementary food products: results of a multicenter clinical study. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023;68(6):75–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2023-68-6-75-84>.
50. van Leeuwen SS, Te Poole EM, Chatzioannou AC, Benjamins E, Haandrikman A, Dijkhuizen L. Goat Milk Oligosaccharides: Their Diversity, Quantity, and Functional Properties in Comparison to Human Milk Oligosaccharides. *J Agric Food Chem*. 2020;68(47):13469–13485. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c03766>.

Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад в 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:

Евдокимова Татьяна Анатольевна, к.м.н., заведующая отделением клинической диетологии, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; доцент кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; et2005@yandex.ru

Ковтун Татьяна Анатольевна, к.м.н., ассистент кафедры диетологии и нутрициологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; kovtunfnkc@yandex.ru

Анджель Андрей Евгеньевич, заместитель главного врача по медицинской части, Морозовская детская городская клиническая больница;

119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; AndzhelAE@zdrav.mos.ru

Яблокова Юлия Сергеевна, врач-диетолог отделения клинической диетологии, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Россия, Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9; YablokovaYS@zdrav.mos.ru

Information about the authors:

Tatiana A. Evdokimova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Dietetics, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; Associate Professor of the Department of Dietetics and Nutritionology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; et2005@yandex.ru

Tatiana A. Kovtun, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Dietetics and Nutritionology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; kovtunfnkc@yandex.ru

Andrey E. Andzhel, Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; AndzhelAE@zdrav.mos.ru

Yuliya S. Yablokova, Dietitian at the Department of Clinical Dietetics, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; YablokovaYS@zdrav.mos.ru

Почему педиатру необходимо знать о нейрофизиологических основах левшества и леворукости у детей

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

В.Д. Чурилова , <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

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

Резюме

Левшество является характеристикой индивидуально-типологических особенностей человека. Леворукость рассматривается в качестве явного признака функциональной асимметрии мозга, определяющей специфичность когнитивных особенностей ребенка. Археологические находки свидетельствуют о существовании леворукости среди эволюционных предшественников людей, живших более миллиона лет назад. Данный факт дает основания полагать, что персистенцию леворукости, как признака асимметрии, поддерживают на определенном уровне эволюционные механизмы, что способствует устойчивости и адаптивности вида. Исторические данные свидетельствуют о высокой степени укоренившейся в общественном сознании стигматизации леворукости. Фундаментальные научные исследования позволили искоренить существовавшую порочную практику «исправления» леворуких детей. С пробуждением научного интереса к нейрофизиологии появился ряд гипотез и теорий, объясняющих феномен левшества. Однако единого общепринятого взгляда на данное явление не существует. Согласно современным представлениям, левшество рассматривается в качестве проявления функциональной асимметрии работы головного мозга. Асимметрия – явление, обнаруживаемое на различных уровнях и имеющее определенные формы выражения. В пренатальный период в процессе онтогенеза головного мозга обнаруживается ряд функциональных и анатомических асимметрий, что отражает динамический, многогранный процесс латерализации мозга. В статье обсуждаются возможные причины леворукости с акцентом на методы определения доминирующей руки у детей. Обнаружение феномена латерализации является важным шагом к пониманию психических особенностей и когнитивных функций детей. Представление о данных аспектах развития лежит в основе индивидуального подхода как в педагогической деятельности, так и в контексте взаимодействия врача-педиатра с пациентами и их родителями.

Ключевые слова: дети, леворукость, левшество, нейроразвитие, функциональная асимметрия мозга, левосторонний профиль

Для цитирования: Захарова И.Н., Чурилова В.Д. Почему педиатру необходимо знать о нейрофизиологических основах левшества и леворукости у детей. *Медицинский совет*. 2025;19(19):304–312. <https://doi.org/10.21518/ms2025-345>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Why a pediatrician needs to know about the neurophysiological mechanisms underlying left-sidedness and left-handedness in children

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

Viktoriya D. Churilova , <https://orcid.org/0009-0009-0335-0704>, vika.churilova.2020@yandex.ru

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

Abstract

Left-sidedness is a characteristic of individual typological features of a person. Left-handedness can be considered as a clear marker of functional brain asymmetry, which determines the specificity of the cognitive features of a child. Archaeological evidence confirms the existence of left-handedness among early ancestors, predating modern humans and living over a million years ago. This suggests that the left-handedness, as a marker of asymmetry, persists at a certain level due to evolutionary mechanisms, which contributes to the stability and adaptability of the species. Historical data indicate a high left-handedness stigma degree ingrained in people's heads. Fundamental scientific research allowed us to do away with an evil practice of “correcting” left-handed children. The awakened scientific interest in neurophysiology has spurred the development of numerous hypotheses and theories to explain the phenomenon of left-handedness. However, there is no single generally accepted theory of this phenomenon. According to modern concepts, left-handedness is considered a manifestation of functional asymmetry in the brain performance. Asymmetry is a phenomenon that is observed at various levels and has certain forms of expression. In the prenatal period, the ontogenesis of the brain reveals a number of functional and anatomical asymmetries, which reflects the dynamic, multifaceted process of brain lateralization. The article discusses possible causes of left-handedness

with an emphasis on the method of assessing a child's hand dominance. The discovery of the phenomenon of lateralization is a major step towards understanding the mental characteristics and cognitive functions of children. The concept of these aspects of development underlies the individual approach both in pedagogical activity and in the context of interactions between pediatricians, patients, and their parents.

Keywords: children, left-handedness, Left-sidedness, neurodevelopment, functional brain asymmetry, left-sided profile

For citation: Zakharova IN, Churilova VD. Why a pediatrician needs to know about the neurophysiological mechanisms underlying left-sidedness and left-handedness in children. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):304–312. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-345>.

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

ВВЕДЕНИЕ

На протяжении многовековой истории развития человечества отмечался неподдельный интерес к людям, отличающимся от окружающих определенными особенностями. Одной из таких индивидуально-типологических особенностей человека является левшество. Его изучением занимаются неврологи, нейробиологи, генетики, психологи, а также педагоги и лингвисты. Отношение общества к леворуким людям отражает действующие в обществе социальные нормы, ценности и предрассудки.

Принципиально важно дифференцировать понятия «леворукость» и «левшество». Преобладающее владение левой рукой определяется как леворукость. В то время как левшество представляет собой более широкое понятие, характеризующееся превалированием активности правого полушария мозга, следствием чего является специфичность когнитивных и психологических функций. В.А. Постоева и В.П. Пахомов считают, что левшество – это проявление устойчивой, неизменной психофизиологической характеристики, специфического типа функциональной организации нервной системы человека, имеющей кардинальные отличия от таковой у правой (если левшество истинное, генетически обусловленное) [1]. Таким образом, леворукость является наиболее очевидным проявлением функциональной асимметрии мозга, вследствие которой наблюдаются когнитивные особенности у ребенка, требующие индивидуального подхода как со стороны педагога, так и врача-педиатра.

Анализ распространенности леворукости выявил неоднозначные данные: показатель может варьировать от 9,3 до 18,1%. Широкая вариабельность представленных данных объясняется зависимостью значений признака от используемых критериев. Согласно результатам проведенного крупнейшего метаанализа по оценке распространенности леворукости с участием более 2 млн человек, в мире насчитывается в среднем около 10,6% леворуких людей [2]. В 2008 г. были опубликованы результаты анализа 144 исследований (общее количество участников составило 1 787 629), которые показали, что леворукость на 23% чаще встречается среди лиц мужского пола по сравнению с женским. Данное половое различие можно объяснить врожденными характеристиками половой дифференциации [3]. Распространенность леворукости определяется географическим фактором, что может быть обусловлено культурными и социальными особенностями.

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Археологические и палеонтологические находки свидетельствуют о существовании леворукости среди эволюционных предшественников людей, живших более миллиона лет назад. Однако исследование форм орудий труда и образцов скелета позволяет заключить, что среди древних людей преобладали праворукие [4]. В 1984 г. в Кении группой археологов был найден скелет *Homo ergaster* («Человек работающий»). На основании косвенных признаков (длина локтевых костей и глубина прикрепления дельтовидной мышцы к ключице) был сделан вывод о принадлежности ископаемого вида к праворуким предшественникам [5]. Ученые описывают археологические останки черепов бабуинов и по следам от ранений делают выводы о том, что *Australopithecus africanus* 2–3 млн лет назад в большинстве своем были правшами [6]. Останки скелетов неандертальцев возрастом 35 000 лет свидетельствуют о распространенности праворукости в 93% случаев [7]. Судить о ведущей руке у древних людей позволяет анализ техники выполнения пещерных рисунков, найденных, например, в Эль-Кастильо в Испании.

Исторический экскурс позволяет судить об отношении к леворуким людям представителей разных культур и цивилизаций, а также помогает объяснить социальную стигматизацию. Действительно, существует достаточное количество доказательств преобладания праворукости, что обусловлено культурными особенностями. Например, среди представителей Древнего Египта и Месопотамии царило убеждение, что руки богов обладают противоположной силой. Правая рука дарует исцеление или благословение, а левая используется для наложения проклятия или причинения вреда. Древние ассирийцы считали, что правая рука должна использоваться для приема пищи, а также для совершения ритуальных обрядов [8].

Древнегреческие философы ассоциировали правую руку с честностью, порядочностью и добротой, а леворукость – с нечистоплотностью, аморальным и преступным поведением и злом. Пифагорейцы выделяли 10 основных начал, называемых ими координатами, которые состояли из пар противоположностей. Примечательно, что «правое» указано наряду со «светом, добром, мужским, прямым», в то время как «левое» находится в ассоциации с «тьмой, злом, женским, кривым» [4]. Философы расходились в понимании первопричины леворукости. Известен спор между Платоном и Аристотелем. Платон, будучи правой,

утверждал, что ребенок может стать левшой в результате плохого воспитания, чрезмерной заботы матери или недостаточного школьного образования. Аристотель в своей книге «Метафизика» повествовал о том, что доминирующая рука человека – это врожденный признак, и добрый от природы человек непременно станет правой [6].

Древние римляне были сторонниками праворуконости. Например, приветственное пожатие правой руки демонстрировало безопасность, миролюбие и отсутствие скрытого оружия. Данный обычай восходит к временам правления Юлия Цезаря, стремившегося таким образом обезопасить себя от покушений. В концепции философии Древнего Китая, основывающейся на гармонии противоположных начал, Инь ассоциируется с женским полом, тьмой и праворуконостью, тогда как Ян олицетворяет мужское начало, свет и левую сторону [9], однако современный Китай выступает за доминирование праворуконости. Древние инки верили в способность магического исцеления леворуких людей.

В период дохристианской культуры Древней Руси существовало поверие, что Чернобог, будучи олицетворением тьмы и зла, являлся левшой. Однако анализ источников славянской мифологии данное предположение не подтверждает. Безусловно, народный эпос отражает укоренившееся предпочтение правого над левым. Лингвистический анализ убедительно подтверждает, что данный предрассудок уходит корнями в глубокую древность [10]. Примером являются положительные ассоциации со следующими словами: «праведник», «правда» и «право», в то время как существует большое количество доказательств предубеждения и дискриминации левой стороны. Первый Российский император Петр I, будучи просвещенным правителем, в целях достижения правосудия издал указ, запрещающий свидетельствовать левшам в суде, поскольку считал их лживыми.

В период Средневековья леворуконость считалась «греховной», поскольку католическая церковь, доминировавшая в то время, обвиняла левшей в связи с дьяволом, совершении преступлений и колдовстве. Средневековая инквизиция рассматривала леворуконость как достаточное основание для наказания в виде сожжения на костре.

Эпоха Возрождения характеризуется пробуждением интереса к природе и человеческому естеству. «Где дух не действует руками, там нет искусства» – это известное высказывание великого художника и ученого Леонардо да Винчи подчеркивает важность обладания мастерством при создании шедевров. В попытках разгадать тайну гения Леонардо да Винчи исследователи провели анализ произведений искусства. Леворуконость мастера не оставляла сомнений, что подтверждалось анализом направления штриховки и теней [11]. Предметом дискуссий также является преобладающая рука итальянского скульптора Микеланджело Буонарроти. В автобиографии Рафаэля да Монтелупо имеются указания на то, что умение Микеланджело работать правой рукой – это приобретенный в юности навык, результат постоянных тренировок [12].

Исторические факты свидетельствуют о дискриминации левшей в XVIII и XIX вв. Имеются сведения о попытках переучивать детей с помощью таких негуманных методов, как привязывание левой руки ребенка или телесные

наказания [10]. Это было связано с тем, что все создаваемые в период промышленной революции инструменты и оборудование были предназначены для праворуких людей. В XIX в. итальянский психиатр Чезаре Ломброзо писал: «Среди преступников левшей больше, чем среди честных людей, а у сумасшедших левая сторона развита сильнее» [13].

В XIX–XX вв. концепция биологического детерминизма и теория социальных патологий обусловили популярность научного догматизма. Согласно данным парадигмам, леворуконость признавалась проявлением деградации личности. Обучение в школе сопровождалось повсеместным «исправлением» леворуких детей. Известно следующее высказывание профессора французской медицинской академии Одилона Марка Ланнелонга (1905 г.): «Теория леворуконости, которую я называю патологической, лучше демонстрирует существующие отношения между этой физической аномалией и расстройствами ментального характера, как-то: преступность, безумие, эпилепсия и слабоумие, которым она часто сопутствует» [10].

В середине XX в. американский психоаналитик и детский психиатр Абрам Блау предполагал, что леворуконость является следствием извращенности и результатом эмоционального негативизма в детстве. Также Блау проводил параллель между леворуконостью и определенными чертами характера, в частности упрямством, жестокостью, бунтарством. В этой связи логичным являлось «переобучение» левшей с применением бесчеловечных, мучительных методов, включая телесные наказания, а также психологическое давление [6]. Среди советских ученых также были противники леворуконости, например, доктор А.А. Капустин, который в 1935 г. опубликовал статью в журнале «Русская клиника». Объектом его исследования стали дети, проходившие обследование у врача-невролога, среди них 0,7% оказались левшами. По наблюдению А.А. Капустина, «дети-левши в своем большинстве являются дегенератами, отягченными грубыми клеймами вырождения, и слабо одаренными» [13].

Благодаря ряду эпохальных открытий в области нейрофизиологии пролился свет на топическую организацию головного мозга. Французский хирург, анатом Поль Брока (1824–1880) в 1861 г. представил первые доказательства локализации речевого центра в левой лобной доле головного мозга на основе аутопсии больного с афазией [13]. Согласно наблюдениям Брока, существует функциональная дифференциация левого и правого полушарий мозга. Левое полушарие отвечает за речь у большинства людей, а правое – за эмоциональные и невербальные функции. Были высказаны идеи о связи между преобладающей рукой и доминирующим полушарием. Исследование Брока заложило основу для концепции межполушарной асимметрии. Американский нейропсихолог Роджер Уолкотт Сперри (1913–1994) развил данное направление благодаря проведенной серии экспериментов с «расщепленным мозгом». Ученый наблюдал пациентов, которым с целью лечения резистентной эпилепсии была проведена операция по рассечению мозолистого тела. Результаты исследования подтвердили функциональную дифференциацию левого и правого полушарий мозга. Роджер У. Сперри был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1981 г. [14].

ПОНЯТИЕ О МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

Асимметрия (латеральность, хиральность, энантиоморфизм или handedness) – широко распространенное явление в природе, обнаруживаемое на различных уровнях. Асимметрия имеет определенные формы выражения, которые включают морфологические, биохимические, иммунологические, а также когнитивно-эмоциональные аспекты [14]. Однако в билатеральном организме человека наличие асимметрии мозга порождает некий парадокс [15], заключающийся в сосуществовании эволюционно сформированной адаптивной симметричности функциональных систем и возможной диспропорции, лежащей в основе индивидуальных отличий. В контексте анатомии мозга кажущаяся гармония и противоречие, связанные с наличием межполушарной асимметрии, могут рассматриваться как две ориентации, два аспекта одного целого – единство двух взаимодополняющих половин.

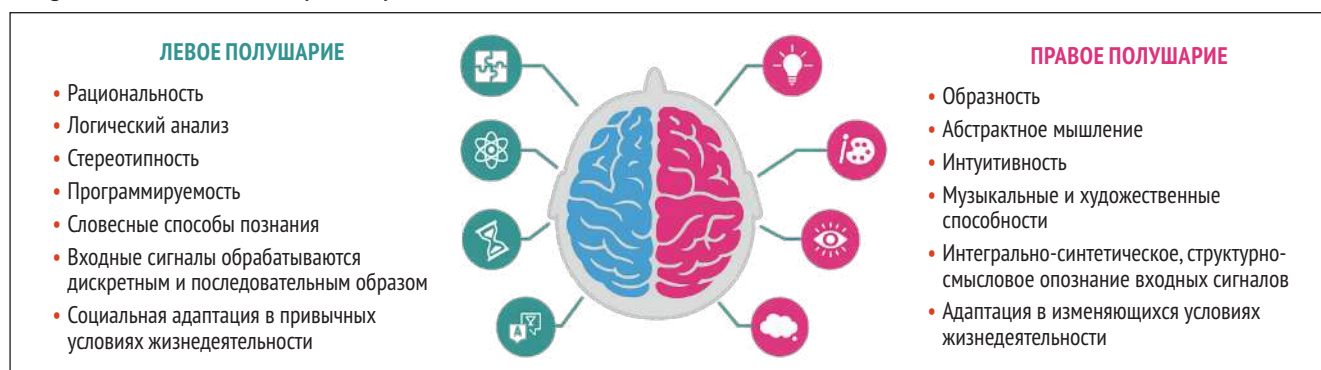
В процессе онтогенеза происходят изменения, отражающие динамический, многогранный процесс латерализации мозга. Ряд функциональных и анатомических полушарных асимметрий прослеживаются в пренатальный период. Примером является асимметрия левой складки в области силвиевой борозды, содержащей *planum temporale*, которая обнаруживается на 23-й нед. беременности [16]. Множественные структурные асимметрии присутствуют при рождении и сохраняются во взрослом возрасте, другие претерпевают изменения в процессе развития [17]. Считается, что по мере взросления степень функциональной и структурной асимметрии увеличивается. Латерализация речевой обработки у детей раннего возраста не имеет четкой межполушарной дифференциации. Однако по мере развития языковой функции происходит постепенный сдвиг в сторону специализации в одном полушарии [18]. Аналогичным образом происходит латерализация обработки лиц: из исходной билатеральной системы формируется правополушарная специализация в результате конкурентных взаимодействий за функциональное пространство с областями, отвечающими за чтение [19]. Исследования предполагают уменьшение выраженности межполушарной функциональной асимметрии на более поздних этапах жизни, что, вероятно, связано со структурными изменениями или атрофией нейронов [20].

Согласно современным представлениям, функциональная и структурная асимметрия является основополагающим принципом организации мозга. Более 90% корковых и подкорковых областей мозга демонстрируют структурную асимметрию [20]. Оценка степени несоразмерности на макроструктурном уровне проводится с помощью методов нейровизуализации. Детекция структурной асимметрии в сером веществе осуществляется посредством магнитно-резонансной томографии (МРТ), диффузионно-взвешенная визуализация используется для оценки асимметрии в белом веществе. Современные методы позволяют выявить диспропорцию на микроструктурном уровне, опираясь на данные о распределении нейритов и неравномерности экспрессии генов [21].

Взаимосвязь между анатомической и функциональной симметрией мозга является ключевым аспектом исследований в рамках программы «картирование мозга». Данная программа использует широкий спектр методов, таких как визуализация, иммуногистохимия, молекулярная и оптогенетика, клеточная биология, инженерия, нейрофизиология и нанотехнологии, для создания детализированных карт мозга, которые позволяют проецировать поведенческие паттерны на конкретные области мозга, дополняя и расширяя понимание его структурных и функциональных связей. Подобный комплексный подход способствует более точному моделированию и изучению работы мозга [22].

На популяционном уровне наблюдается «прототипическая» модель организации мозга, согласно которой левое полушарие ассоциировано с аналитическими и логическими функциями, такими как рациональное мышление, анализ информации, стереотипность; правое полушарие ответственно за образное и синтетическое мышление, для него характерно спонтанное поведение и произвольные формы выражения психических процессов (*рисунок*). Постулируемые теории, объясняющие причины функциональной латерализации мозга на уровне популяции, предполагают, что асимметрии обеспечивают преимущества для адаптации и выживания вида. Эволюционные механизмы поддерживают персистенцию нелетальных, нейтральных признаков, обусловленных асимметрией, что позволяет сохранить баланс, способствующий устойчивости и адаптивности вида [23].

- **Рисунок.** Функциональная асимметрия мозга
- **Figure.** Functional brain asymmetry



Ряд исследователей полагают, что различие людей с левым (правополушарным, синистральным) и правым профилями латеральности обусловлено распределением активности полушарий. У праволатеральных людей наблюдается ярко выраженный асимметричный тип межполушарного обеспечения психических функций. Особенностью левшей является наличие уникального типа взаимодействия между корковыми и подкорковыми системами мозга, что характеризует их особую нейронную организацию и функции [1]. Считается, что асимметрия мозга повышает эффективность обработки информации и улучшает возможности многозадачности. Однако существует критическая межиндивидуальная изменчивость в моделях функциональной асимметрии, при которой определенные функции локализованы в «атипичном» полушарии. По данным исследований, около 95% правшей демонстрируют левополушарную языковую специализацию, в то время как у левшей данный показатель составляет 70%. Фенотипы языкового доминирования оценить сложнее, но имеющиеся данные подтверждают значительную вариацию в атипичных латеральных как у левшей, так и у правшей [24]. По результатам исследований, определяющих корреляцию индексов латерализации ряда функций, было показано, что существуют функциональные модели, демонстрирующие взаимодополняемость для одних и независимость для других пар функций [25].

Итак, для детей с левым профилем латерализации характерно особое развитие нейрокогнитивных функций, обусловленное уникальной морфологией и функционированием мозга. Существуют экспериментальные данные, подтверждающие наличие специфических черт церебрального онтогенеза у детей с левосторонней латерализацией [1]:

- менее выражена дифференциация и селекция внутри- и межполушарных связей по сравнению с правшами;
- задержка развития биоэлектрических ритмов, особенно в диапазонах дельта- и тета-частот;
- многоканальное развитие психических функций, потенциально происходящее из более распределенной или менее латерализованной организации, так называемый «функциональный неоплот».

Становление психических функций у ребенка-левши может сопровождаться определенными сложностями в виде задержки речевого развития, трудностей в овладении письмом, чтением. Однако левши лучше адаптируются к нестандартным условиям, которые требуют интуиции, инициативы и гибкости, что подтверждается эволюционной теорией В.А. Геодакяна [26]. Относительно левшей правомочно применить термин «флексibilität» (*лат. flexibilis* – гибкий, податливый), означающий специфическую способность личности, позволяющую ей организовывать свою познавательную деятельность и интеллектуальное поведение в зависимости от изменившихся условий. Относительная автономность полушарий головного мозга левшей ведет к элиминации реципрокного тормозящего влияния мозговых гемисфер, благодаря чему правое полушарие активнее участвует в протекании различных видов

психической деятельности. Левши обладают уникальной способностью к спонтанному формированию сложных программ поведения посредством мобилизации одновременно двух полушарий мозга.

ЭТИОЛОГИЯ ЛЕВОРУКОСТИ

Преобладающая рука рассматривается в качестве одного из наиболее изученных признаков латерализации [2]. В настоящее время не существует единой теории, объясняющей причины доминирующей руки. Исследователи предполагают влияние ряда факторов, которые можно классифицировать на 3 группы: патологические, социальные и генетические [4]. В исследованиях было показано, что определенный вклад в развитие леворукости вносят внешние патологические факторы. Согласно теории «родового стресса», левое полушарие более чувствительно к внутриутробным и неонатальным патологическим состояниям, таким как гипоксия [27]. Существует ряд исследований, направленных на выявление факторов, повышающих риск леворукости (таблица).

● **Таблица.** Результаты исследований, раскрывающие влияние ряда факторов на риск развития леворукости

● **Table.** Research results showing the effect of certain factors on the risk of developing left-handedness

Название исследования	Полученные результаты
«Реанимация младенцев связана с повышенным риском леворукости» [28]	Исследуемая группа состояла из 6 968 5-летних детей. Авторы пришли к выводу, что младенцы, которым требовалась реанимация после родов, примерно в 2 раза чаще демонстрировали предпочтение левой руки в возрасте 5 лет
«Доминирование руки у детей с очень низкой массой тела при рождении (ОНМТ) в возрасте 12 лет: связь с перинатальными и исходными переменными» [29]	Авторы оценили 137 детей с ОНМТ при рождении и 162 контрольных детей на латеральность путем наблюдения и анкетирования в возрасте 12 лет. Большая часть детей с ОНМТ при рождении были либо левшами, либо смешаннорукими, у них отмечалось нарушение ловкости рук
«Связано ли доминирование одной из рук в возрасте пяти лет с пренатальными факторами?» [30]	В исследовании приняли участие 1 897 детей. Было установлено, что доминирование рук отца было значимо связано с предпочтением руки у ребенка; девочки были значительно менее латерализованы в случае преждевременных родов; дети, родившиеся зимой или весной, были менее латерализованы, чем дети, родившиеся летом или осенью
«Доминирование руки у детей с низкой массой тела при рождении: взгляд на латерализацию» [31]	В исследовании приняли участие 192 ребенка в возрасте от 5 до 12 лет, среди которых 96 – дети с низкой массой тела (НМТ) при рождении. Дети с НМТ при рождении демонстрировали менее выраженную латерализацию в тесте на предпочтение рук, а также замедление бимануальной координации
«Масштабное популяционное исследование факторов раннего периода жизни, влияющих на леворукость» [32]	Исследование большой когорты биобанка Великобритании (~500 000 участников) показало, что такие факторы, как вес при рождении, многоплодная беременность, сезон рождения, грудное вскармливание и пол, даже взятые вместе, имеют лишь слабое предсказательное влияние на индивидуальное доминирование одной руки

Изучение доминирования одной руки в семьях является первой попыткой выявить влияние генетического фактора как причины доминирования руки. Были предложены модели, основывающиеся на гипотезе о единственном гене с двумя аллелями, такие как «теория правостороннего сдвига» [33] и модель МакМануса [34]. Данные гипотезы предполагают существенный вклад вероятных факторов в период развития и устанавливают максимальную распространенность леворукости в популяции на уровне 50% [4].

В 2003 г. был впервые картирован ген *LRRTM1* (Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 1) – богатый лейцином повторяющийся трансмембранный белок 1, локализуемый на 2-й хромосоме. Было установлено, что белок, кодируемый геном, играет ключевую роль при формировании речи и эмоций, также ученые связывали экспрессию гена с леворукостью. Исследователи установили, что один из полиморфизмов данного гена ассоциирован с повышенным риском психических и умственных расстройств, подобных шизофрении [35]. В 2021 г. ученые из Австралии, Великобритании, США и ряда других стран провели масштабный полногеномный поиск генетических ассоциаций, связанных с ведущей рукой. Проанализировав геномы более 1,7 млн человек ($n = 1\,766\,671$), ученые обнаружили 41 генетический вариант, связанный с леворукостью, и еще 7 вариантов, которые связаны с амбидекстрией (врожденная или выработанная способность человека выполнять действия правой и левой рукой одинаково точно и эффективно). Установлено, что вовлеченные гены регулируют работу центральной нервной системы посредством влияния на рост внутриклеточных микротрубочек. Кроме того, ученые опровергли связь между ведущей рукой и вариантами *LRRTM1* [36].

В 2024 г. было проведено крупномасштабное исследование полногеномных ассоциаций, включающее анализ экзона (около 38 000 левшей и более 31 000 правшей) из Британского биобанка. В результате работы ученые обнаружили генетические вариации, локализованные за пределами областей, кодирующих белки, но способные влиять на регуляцию генов. Исследователи выявили определенные редкие варианты в гене бета-тубулина *TUBB*, которые в значительной степени связаны с леворукостью. Мутации, частота которых у левшей в 2,7 раза превышает такую у правшей, представлены гетерозиготными миссенс-изменениями, включая две уникальные мутации со сдвигом рамки считывания. Было установлено, что вовлеченные гены включали *TUBB*, который кодирует бета-тубулиновый компонент микротрубочек, и *MAP2* и *MAPT*, которые кодируют белки, связанные с микротрубочками. Микротрубочки являются важными частями цитоскелета (каркас из белковых нитей внутри клеток), участвующего в широком спектре процессов, включая клеточный рост, деление, миграцию, формирование формы и оси, разрастание аксонов и внутриклеточный транспорт. Неизвестно, как именно микротрубочки влияют на межиндивидуальные различия в доминировании рук у людей, но было высказано предположение, что они могут способствовать клеточной хиральности на ранних стадиях развития мозга и, таким образом, формированию лево-правой оси мозга. Дальнейший

анализ выявил ассоциации между леворукостью и редкими вариациями генов, ранее связанных с аутизмом и шизофренией, такими как *DSCAM* и *FOXP1*. Данное открытие подчеркивает генетическую общность леворукости и определенных нарушений нейроразвития [37].

Существует гипотеза тестостерона, предложенная Н. Гешвиндом и А. Галабурдой (1985 г.), которая объясняет происхождение леворукости воздействием повышенного уровня тестостерона. Гиперандрогения может быть следствием влияния генетических факторов, определяющих гиперчувствительность к гормону, а также обуславливаться наличием близнеца мужского пола или гормональной дисрегуляцией во время беременности [38]. Известно широкое распространение рецепторов к тестостерону, что объясняет многообразие эффектов данного биологически активного вещества в пренатальный период. Считается, что повышение уровня тестостерона способствует росту областей правого полушария и замедляет гомологичные области левого полушария, следствием чего является нарушение латерализации и стимуляция аномального паттерна доминирования. Предполагается, что повышение уровня тестостерона является предрасполагающим фактором развития иммунологических заболеваний, поскольку тестостерон подавляет функцию тимуса – важнейшего органа иммунной системы. Гипотеза тестостерона Гешвинда – Галабурды ассоциирует леворукость с иммунологическим дисбалансом и аутоиммунными заболеваниями.

Результаты исследований экспериментальных и спонтанных движений рук у обезьян демонстрируют отсутствие устойчивой согласованности в использовании рук на популяционном уровне [4]. Сохранение леворукости на протяжении десятков тысячелетий свидетельствует о влиянии определенных эволюционных механизмов, направленных на поддержание данного признака со стабильной частотой (в среднем около 10%). Следовательно, логично предположить существование специфических сил, поддерживающих полиморфизм леворукости, т. к. в случае нейтральности признака влияние направленного отбора приводит к его устранению.

Согласно эволюционной теории асимметрии В.А. Геодакяна, функциональная асимметрия мозга является эволюционной закономерностью. В основе лежит теория бинарно-сопряженных дифференциаций, которая трактует полушарность как генотип, а преобладание одной руки – как фенотипическое проявление. Автор оперирует понятием нового вида асимметрии – цис-транс (позиционная, геометрическая, структурная, конфигурационная). В.А. Геодакян утверждает, что возникновение преобладания определенной руки в период эмбриогенеза зависит от условий среды: доминантное полушарие эмбриона в утробе матери реализует фенотип доминантной руки в стабильной (оптимальной) среде на противоположной стороне тела (транс-рукость), а в изменчивой (экстремальной) среде – на той же стороне (цис-рукость). Автор предлагает «цис- и транс-руких» рассматривать в качестве нормальных, адаптивных фенотипов для стабильной и изменчивой сред, регулирующих поведенческую пластичность общества [26].

Существует также «боевая гипотеза», согласно которой леворукость дает преимущества в бою за счет эффекта неожиданности для соперника. Действительно, у праворуких мужчин отсутствует опыт борьбы с редкими леворукими мужчинами, это обуславливает тактическое преимущество. В исследовании T. Richardson и R.T. Gilman представлены убедительные доказательства того, что спортсмены-левши чаще выбирают боевые искусства, где достигают значительных успехов [39]. Можно предположить, что в древних обществах, где физическая сила и конкуренция были гораздо более распространены, в некоторых случаях леворукие индивидуумы могли иметь репродуктивное преимущество.

Таким образом, многообразие существующих теорий, гипотез относительно генеза леворукости подчеркивает неоднородность данного феномена с точки зрения этиологии. Различные подходы позволяют рассматривать леворукость как явление, связанное с биологическими, когнитивными, эволюционными и социальными факторами.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОМИНИРУЮЩЕЙ РУКИ

Выделяют два параметра для оценки: предпочтение, определяющее доминирующую руку для выполнения определенной задачи, и производительность – характеристику, различающую функциональную способность левой и правой руки. Исследования демонстрируют, что предпочтение движений рук в правую сторону отмечается на 9–10-й нед. гестационного возраста. Ультрасонографические оценки частоты латерализованного сосания большого пальца с 15-й нед. беременности использовались в качестве косвенных показателей постнатального доминирования руки [40]. Было установлено, что с 38-й нед. беременности отмечается преимущественное положение головы плода вправо относительно тела [41]. Была выдвинута гипотеза: ведущая рука у взрослых может быть предопределена по хватательному рефлекс у новорожденного. В дальнейшем в исследовании данная гипотеза была подтверждена, т. к. процент леворукости (8,3%) у новорожденных совпадал с леворукостью у взрослых (6,3–9,2%) [35]. Ряд исследователей занимались поиском предикторов предпочтения рук в позднем возрасте. В качестве подобных факторов рассматривалось положение головы, предпочтение рук для достижения и захвата объекта в детстве. Исследования показали, что некоторая степень предпочтения руки очевидна с появлением произвольного хватания, однако данный признак в младенчестве отличается пластичностью [42].

Для оценки ведущей руки используется субъективный метод с применением многоэлементных опросников преобладания рук. Примерами таких опросников являются опросник по доминированию руки Аннет, Эдинбургский опросник по доминированию руки, опросник по доминированию руки Ватерлоо [43–45]. Однако ни один из них не предназначен для определения латерализации руки у детей. Следовательно, установление функционального предпочтения рук у детей с помощью опросников сопряжено с определенными трудностями, обусловленными необходимостью вербального общения и невозможностью

оценки знакомства ребенка с конкретными пунктами и заданиями. Тем не менее исследователи находят способы преодоления данных препятствий. Например, они опрашивают родителей или учителей, проводят устные тесты и/или просят детей выполнить каждое из заданий, пока экспериментатор записывает ответы [42].

Эффективным способом определения доминирующей руки у детей в возрасте 2 лет является зачитывание вопросов анкеты с параллельной записью ответов экспериментатором [46]. В исследовании под авторством S. Cavill и P. Bryden оценка предпочтения рук проводилась с помощью пересмотренной версии WHQ (20 вопросов). Согласно результатам, доминирование правой руки имеет место во всех возрастных группах (от 2 до 24 лет). Также было продемонстрировано менее выраженное предпочтение той или иной руки у детей раннего возраста. То есть леворукие дети в возрасте до 8 лет при выполнении заданий могут использовать в равной степени и правую, и левую руку. По мере взросления возрастает дифференциация функционального предпочтения «руконости» [47]. Исследователями были предприняты попытки установить степень корреляции между результатами опроса о предпочтении рук и результатами наблюдения при выполнении заданий. Установлено, что у детей в возрасте от 3 до 5 лет степень корреляции показателей низкая, к 6 годам уровень соответствия увеличился [48].

Действительно, одна из основных проблем при определении «руконости» – отсутствие стандартного подхода. Результаты ряда исследований, касающихся возраста установления доминирующей руки, демонстрируют неоднозначность, что, по-видимому, объясняется различными способами количественной оценки предпочтений рук и способностей к выполнению задач в исследовании. Известно, что у ребенка уже в раннем возрасте может сформироваться предпочтение ведущей руки. Однако степень и выраженность этого предпочтения продолжают формироваться в последующие годы. Во многом выбор руки зависит от объема практики и опыта, который ребенок получает при развитии конкретных двигательных навыков.

С целью определения ведущей руки у детей раннего и дошкольного возраста предлагается применение ряда тестов:

1. Наблюдение за выполнением повседневных действий, таких как прием пищи, питье, чистка зубов и игра с игрушками. Родителям предлагается обращать внимание на то, какую руку ребенок чаще использует.

2. Метод наблюдения за захватом и достижением предмета включает в себя расположение игрушек или предметов перед ребенком и по центру его поля зрения, что позволяет ребенку свободно выбирать, какую руку использовать, а не пользоваться рукой, расположенной ближе к предмету.

3. Тест с переплетением пальцев рук позволяет определить доминирующую руку за счет анализа характера перекрестных движений. Ребенку предлагается сложить руки в замок, а затем оценить, какая рука оказалась сверху. Показателем леворукости является расположенный сверху большой палец правой руки, в случае доминирующей правой руки сверху расположен большой палец левой руки.

4. Метод «Поза Наполеона» основан на наблюдении за положением рук ребенка, когда он складывает руки на уровне груди перед собой. У правой правой кисти обычно оказывается сверху.

5. Одновременное выполнение движений обеими руками, например, изображение геометрических фигур, помогает определить предпочтительную руку у ребенка. Линии, выполненные ведущей рукой, оказываются более ровными, четкими, с более сильным и уверенным нажимом карандаша. Данный способ подходит для детей старше 4 лет, когда моторные навыки уже достаточно развиты.

6. Метод оценки предпочтения руки посредством рисования предполагает, что ребенку дают карандаш и лист бумаги. В начале задания важно зафиксировать, какую руку ребенок использует для взятия карандаша. Затем предлагается сделать два одинаковых рисунка, по одному разными руками, и оценить качество каждого из них – ровность линий, уверенность штрихов и детализацию.

7. Методы развития мелкой моторики: открывание коробочек, построение колодца из деревянных палочек. Для получения объективных результатов тестов следует провести их несколько раз, обращая внимание, какой рукой ребенок действует активнее, а какая рука играет вспомогательную роль.

При реализации тестов нужно придерживаться следующих правил: проводить исследование следует в игровой форме, не предупреждая ребенка заблаговременно о планируемом тестировании и не показывая упражнение предварительно, для получения достоверного результата требуется многократная оценка. На основании данных вышеописанных методик должно быть сделано заключение о доминирующей руке. Важным является объяснение ребенку функций каждой руки при выполнении повседневных задач («рабочая рука» и «рука-помощник»), а также поощрение использования доминирующей руки. Существует ряд способов, направленных на стимуляцию активного использования предпочтительной руки. Одним из данных методов является тест пересечения средней линии. Пересечение средней линии

наблюдается, когда ребенок тянется через среднюю линию тела в контралатеральное полупространство. Для успешного выполнения подобного движения требуется подавление ипсилатеральной досягаемости и последующее контралатеральное усилие [46]. Тест проводится следующим образом: необходимо расположить предметы на недоминантной стороне ребенка с целью побуждения его к использованию своей доминирующей руки для пересечения средней линии и достижения предмета. Важным аспектом является постоянное поощрение к активному использованию ведущей руки с постепенным усложнением задач, что способствует закреплению ее функций и развитию моторного потенциала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Латеральность полушарий в функционировании мозга определяется совокупностью генетических, экологических и стохастических факторов. Несмотря на незначительный вклад каждого из этих факторов, в целом их действие приводит к эволюционно стабильному смещению функционального разделения мозга на популяционном уровне, а также определяет непредсказуемость вариаций на уровне индивидуума. Левшество сопряжено с особенностями нейрокогнитивного развития ребенка, предопределяет паттерны становления таких высших психических функций, как память, речь, пространственное мышление. Функциональной латерализации руки должно уделяться особое внимание, поскольку леворукость является наиболее очевидным проявлением функциональной асимметрии мозга, которая приводит к особенностям когнитивных процессов ребенка, требующим индивидуального подхода как со стороны педагога, так и врача-педиатра. Данная концепция позволяет максимально раскрыть потенциал ребенка и минимизировать возможные трудности в адаптации и учебной деятельности.

Поступила / Received 04.07.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.07.2025
Принята в печать / Accepted 18.08.2025

Список литературы / References

1. Постоева ВА, Пахомов ВП. Современные нейropsychологические представления о феномене левшества. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2010;(2):113–117. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mmbmtm>.
2. Postoeva VA, Pachomov VP. Modern neuropsychological conception of left-handers phenomenon. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2010;(2):113–117. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mmbmtm>.
3. Papadatou-Pastou M, Ntolka E, Schmitz J, Martin M, Munafò MR, Ocklenburg S, Paracchini S. Human handedness: A meta-analysis. *Psychol Bull*. 2020;146(6):481–524. <https://doi.org/10.1037/bul0000229>.
4. Papadatou-Pastou M, Martin M, Munafò MR, Jones GV. Sex differences in left-handedness: a meta-analysis of 144 studies. *Psychol Bull*. 2008;134(5):677–699. <https://doi.org/10.1037/a0012814>.
5. Мовсесян АА. Антропология леворукости: исторические, эволюционные и культурные аспекты. *Вестник Московского университета. Сер. 23. Антропология*. 2025;(1):79–89. <https://doi.org/10.55959/MSU2074-8132-25-1-8>.
6. Movsesian AA. Anthropology of left-handedness: historical, evolutionary, and cultural aspects. *Moscow University Biological Sciences Bulletin*. 2025;(1):79–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.55959/MSU2074-8132-25-1-8>.
7. McManus C. *Right Hand, Left Hand: The Origins of Asymmetry in Brains, Bodies, Atoms and Cultures*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 2002. 412 p. Available at: <https://books.google.ca/books?id=20oza63ZuG4C>.
8. Milenkovic S, Belojević G, Paunovic K, Davidović D. Historical aspects of left-handedness. *Srp Arh Celok Lek*. 2019;147(11-12):782–785. <https://doi.org/10.2298/sarh190522095m>.
9. Llaurens V, Raymond M, Faurie C. Why are some people left-handed? An evolutionary perspective. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009;364(1519):881–894. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0235>.
10. Gutwinski S, Löscher A, Mahler L, Kalbitzer J, Heinz A, Bempohl F. Understanding left-handedness. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(50):849–853. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0849>.
11. Corballis MC. *Human Laterality*. New York: Academic Press; 1983. 255 p. Available at: <https://thelibrary.net/975152-human-laterality.html>.
12. Айрумян ГС. Исторический аспект проблемы леворукости. *Молодой ученый*. 2012;(11):387–389. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/46/5681/>.
13. Ayrumyan GS. Historical aspect of the problem of left-handedness. *Young Scientist*. 2012;(11):387–389. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/46/5681/>.
14. de Campos D, Coutinho Rodrigues D, Buso L. The right hand of Leonardo da Vinci (1452–1519): ulnar or median nerve palsy? *J R Soc Med*. 2019;112(11):452. <https://doi.org/10.1177/0141076819865886>.

12. Lazzeri D. The handedness of Michelangelo Buonarroti. *Clin Anat.* 2018;31(5):645–647. <https://doi.org/10.1002/ca.23203>.
13. Безруких ММ, Князева МГ. Если ваш ребенок левша. Тула: Арктоус; 1996. 78 с. Режим доступа: <https://psynet.moscow/biblioteka/?part=article&id=2347>.
14. Александров СГ. Функциональная асимметрия и межполушарные взаимодействия головного мозга. Иркутск: ИГМУ; 2014. 62 с. Режим доступа: https://irkgmu.ru/src/downloads/13f13c93_funktsionalnaya_asimmetriya_.pdf.
15. Corballis MC. The evolution and genetics of cerebral asymmetry. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364(1519):867–879. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0232>.
16. Bisiacchi P, Cainelli E. Structural and functional brain asymmetries in the early phases of life: a scoping review. *Brain Struct Funct.* 2022;227(2):479–496. <https://doi.org/10.1007/s00429-021-02256-1>.
17. Ford A, Ammar Z, Li L, Shultz S. Lateralization of major white matter tracts during infancy is time-varying and tract-specific. *Cereb Cortex.* 2023;33(19):10221–10233. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhad277>.
18. Olulade OA, Seydell-Greenwald A, Chambers CE, Turkeltaub PE, Dromerick AW, Berl MM et al. The neural basis of language development: Changes in lateralization over age. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(38):23477–23483. <https://doi.org/10.1073/pnas.1905590117>.
19. Behrmann M, Plaut DC. A vision of graded hemispheric specialization. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1359:30–46. <https://doi.org/10.1111/nyas.12833>.
20. Ocklenburg S, Mundorf A, Gerrits R, Karlsson EM, Papadatou-Pastou M, Vingerhoets G. Clinical implications of brain asymmetries. *Nat Rev Neurol.* 2024;20(7):383–394. <https://doi.org/10.1038/s41582-024-00974-8>.
21. Ocklenburg S, Friedrich P, Fraenz C, Schlüter C, Beste C, Güntürkün O, Geng E. Neurite architecture of the planum temporale predicts neurophysiological processing of auditory speech. *Sci Adv.* 2018;4(7):eaar6830. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aar6830>.
22. Toga AW, Thompson PM. Mapping brain asymmetry. *Nat Rev Neurosci.* 2003;4(1):37–48. <https://doi.org/10.1038/nrn1009>.
23. Duboc V, Dufourcq P, Blader P, Roussigné M. Asymmetry of the Brain: Development and Implications. *Annu Rev Genet.* 2015;49:647–672. <https://doi.org/10.1146/annurev-genet-112414-055322>.
24. McManus C. Cerebral Polymorphisms for Lateralisation: Modelling the Genetic and Phenotypic Architectures of Multiple Functional Modules. *Symmetry.* 2022;14(4):814. <https://doi.org/10.3390/sym14040814>.
25. Badzakova-Trajkov G, Häberling IS, Roberts RP, Corballis MC. Cerebral asymmetries: complementary and independent processes. *PLoS ONE.* 2010;5(3):e9682. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0009682>.
26. Геодакян СВ. Ното Асимметрии? Эволюционная теория асимметрии В.А. Геодакяна. М.; 2014. 156 с. Режим доступа: <https://www.sci.aha.ru/ots/doc/book030.pdf>.
27. O'Callaghan MJ, Burn YR, Mohay HA, Rogers Y, Tudehope DI. Handedness in extremely low birth weight infants: aetiology and relationship to intellectual abilities, motor performance and behaviour at four and six years. *Cortex.* 1993;29(4):629–637. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(13\)80286-9](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(13)80286-9).
28. Williams CS, Buss KA, Eskenazi B. Infant resuscitation is associated with an increased risk of left-handedness. *Am J Epidemiol.* 1992;136(3):277–286. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116493>.
29. Powlis A, Botting N, Cooke RW, Marlow N. Handedness in very-low-birthweight (VLBW) children at 12 years of age: relation to perinatal and outcome variables. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38(7):594–602. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.1996.tb12124.x>.
30. Fagard J, De Agostini M, Huet V, Granjon L, Heude B. Is Handedness at Five Associated with Prenatal Factors? *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(7):3529. <https://doi.org/10.3390/ijerph18073529>.
31. Ittyerah M. Handedness in low-birthweight children: Insights in lateralization. *Front Psychol.* 2023;13:1018913. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1018913>.
32. de Kovel CGF, Carrión-Castillo A, Francks C. A large-scale population study of early life factors influencing left-handedness. *Sci Rep.* 2019;9(1):584. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37423-8>.
33. Annett M. *Left, Right, Hand and Brain: The Right Shift Theory.* London, UK: Lawrence Erlbaum Associates; 1985. 488 p.
34. McManus IC. The inheritance of left-handedness. In: Bock GR, Marsh J (eds.). *Biological Asymmetry and Handedness.* Chichester, UK: Wiley; 1991. pp. 251–281. Available at: https://aldebarran.one/author/marsh_joan/kniga_biological_asymmetry_and_handedness/.
35. Francks C, Maegawa S, Laurén J, Abrahams BS, Velayos-Baeza A, Medland SE et al. LRRTM1 on chromosome 2p12 is a maternally suppressed gene that is associated paternally with handedness and schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2007;12(12):1129–1139. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002053>.
36. Cuellar-Partida G, Tung JY, Eriksson N, Albrecht E, Aliev F, Andreassen OA et al. Genome-wide association study identifies 48 common genetic variants associated with handedness. *Nat Hum Behav.* 2021;5(1):59–70. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-00956-y>.
37. Schijven D, Soheili-Nezhad S, Fisher SE, Francks C. Exome-wide analysis implicates rare protein-altering variants in human handedness. *Nat Commun.* 2024;15(1):2632. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-46277-w>.
38. Zverev YP, Chisi J. Is handedness related to health status? *Malawi Med J.* 2004;16(1):14–16. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3345498/>.
39. Richardson T, Gilman RT. Left-handedness is associated with greater fighting success in humans. *Sci Rep.* 2019;9(1):15402. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51975-3>.
40. Hepper PG, McCartney GR, Shannon EA. Lateralised behaviour in first trimester human fetuses. *Neuropsychologia.* 1998;36(6):531–534. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(97\)00156-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(97)00156-5).
41. Ververs IA, de Vries JJ, van Geijn HP, Hopkins B. Prenatal head position from 12–38 weeks. I. Developmental aspects. *Early Hum Dev.* 1994;39(2):83–91. [https://doi.org/10.1016/0378-3782\(94\)90157-0](https://doi.org/10.1016/0378-3782(94)90157-0).
42. Tan U, Tan M. Incidences of asymmetries for the palmar grasp reflex in neonates and hand preference in adults. *Neuroreport.* 1999;10(16):3253–3256. <https://doi.org/10.1097/00001756-199911080-00001>.
43. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol.* 1970;61(3):303–321. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x>.
44. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4).
45. Bryden MP. Measuring handedness with questionnaires. *Neuropsychologia.* 1977;15(4-5):617–624. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(77\)90067-7](https://doi.org/10.1016/0028-3932(77)90067-7).
46. Scharoun SM, Bryden PJ. Hand preference, performance abilities, and hand selection in children. *Front Psychol.* 2014;5:82. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00082>.
47. Cavill S, Bryden P. Development of handedness: comparison of questionnaire and performance-based measures of preference. *Brain Cogn.* 2003;53(2):149–151. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(03\)00098-8](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(03)00098-8).
48. Bryden PJ, Roy EA, Rohr LE, Egilo S. Task demands affect manual asymmetries in pegboard performance. *Laterality.* 2007;12(4):364–377. <https://doi.org/10.1080/13576500701356244>.

Вклад авторов:

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

Contribution of authors:

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

Информация об авторах:

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

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; zakharova-rmapo@yandex.ru

Viktoriia D. Churilova, Postgraduate Student of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; vika.churilova.2020@yandex.ru

Какие клинические и поведенческие факторы определяют раннее сосудистое старение у детей с семейной гиперхолестеринемией?

И.И. Пшеничникова^{1,2,3}✉, Pshenichnikovall@ramo.ru, М.В. Ежов⁴, В.В. Пупыкина¹, И.М. Османов^{2,5}, Т.Р. Лаврова², Т.А. Тебенькова², Е.Е. Варакина², А.О. Кузнецова², С.Н. Борзакова^{1,2,3}, А.В. Мирошина^{2,3}, И.Н. Захарова¹

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

² Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

³ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента; 115088, Россия, Москва, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова; 121552, Россия, Москва, ул. Академика Чазова, д. 15а

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2

Резюме

Введение. Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – наследственное заболевание, приводящее к значительному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с детского возраста.

Цель. Определить независимые предикторы утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей 6–18 лет с семейной гиперхолестеринемией на основе генетических, биохимических и поведенческих факторов.

Материалы и методы. Ретроспективное аналитическое исследование типа «случай – контроль» проведено на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (г. Москва). Выполнен сплошной просмотр электронных медицинских карт пациентов детского кардиологического центра за период с января 2020 г. по март 2025 г. Всего 629 пациентов, 6–18 лет; основная группа (n = 471): мальчики – 207/471 (43,9%), девочки – 264/471 (56,1%); возраст 12,6 [9,0–17,5] года – пациенты с клинически вероятной или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией по критериям Саймона – Брума; контрольная группа (n = 158): мальчики – 76/158 (48,1%), девочки – 82/158 (51,9%); возраст 13,1 [11,2–15,5] года – пациенты того же центра, у которых при клинико-биохимическом обследовании дислипидемия была исключена. Контрольная когорта сформирована методом частотного подбора по полу и возрасту. Проведен комплексный анализ клинических, биохимических и поведенческих факторов, определяющих раннее сосудистое старение у детей и подростков с СГХС.

Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение толщины комплекса интима-медиа (тКИМ) общей сонной артерии по сравнению с возрастной нормой уже в дошкольном и младшем школьном возрасте. К подростковому периоду (15–18 лет) почти у половины мальчиков и каждой пятой девочки с семейной гиперхолестеринемией тКИМ превышала 90-й перцентиль нормативных значений. Разработанная многофакторная регрессионная модель позволила объяснить 48% общей вариабельности тКИМ. Наибольший вклад в ускорение сосудистого старения вносили патогенные мутации генов *LDLR* и *APOB*, повышенные уровни холестерина нЛВП, липопротеина(а), гомоцистеина, а также курение и низкий уровень физической активности.

Выводы. Авторы подчеркивают значимость ранней идентификации детей с СГХС и необходимость персонализированного подхода к назначению гиполипидемической терапии с учетом выявленных генетических и метаболических особенностей, а также индивидуальных поведенческих факторов. Такой подход позволяет своевременно выделять пациентов с наивысшим сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: толщина комплекса интима-медиа (тКИМ), субклинический атеросклероз, семейная гиперхолестеринемия, дети и подростки, липопротеин(а), гомоцистеин, ультразвуковое исследование, многофакторная прогностическая модель

Для цитирования: Пшеничникова ИИ, Ежов МВ, Пупыкина ВВ, Османов ИМ, Лаврова ТР, Тебенькова ТА, Варакина ЕЕ, Кузнецова АО, Борзакова СН, Мирошина АВ, Захарова ИН. Какие клинические и поведенческие факторы определяют раннее сосудистое старение у детей с семейной гиперхолестеринемией? *Медицинский совет.* 2025;19(19):313–324. <https://doi.org/10.21518/ms2025-353>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

What clinical and behavioral factors determine early vascular aging in children with familial hypercholesterolemia?

Irina I. Pshenichnikova^{1,2,3}, Pshenichnikovall@rmapo.ru, Marat V. Ezhov⁴, Viktoria V. Pupykina¹, Ismail M. Osmanov^{2,5}, Tatiana R. Lavrova², Tatiana A. Tebenkova², Ekaterina E. Varakina², Anna O. Kuznetsova², Svetlana N. Borzakova^{1,2,3}, Aleksandra V. Miroshina^{2,3}, Irina N. Zakharova¹

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

² Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia

³ Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia

⁴ National Medical Research Centre of Cardiology named after Academician E.I. Chazov; 15a, Academician Chazov St., Moscow, 121552, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russia

Abstract

Introduction. Heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) is a hereditary disease that leads to significantly elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels developing from childhood.

Aim. To determine independent predictors of common carotid intima-media thickness (CC-IMT) in children aged 6–18 years with familial hypercholesterolemia based on genetic, biochemical and behavioural factors.

Materials and methods. A retrospective analytical case control study was conducted at the premises of GBUZ "Children's City Clinical Hospital named after ZA Bashlyaeva, Moscow Department of Health" (Moscow). A complete analysis of electronic medical records of the Children's Cardiology Centre patients for the period from January 2020 to March 2025 was performed. The total number of patients between 6 yr to 18 yr was 629; the treatment group (n = 471): 207/471 (43.9%) boys and 264/471 (56.1%) girls; the age of 12.6 [9.0-17.5] years – the patients with at-least-probable clinical or genetically confirmed diagnosis of FH according to the Simon-Broom criteria; the control group (n = 158): 76/158 (48.1%) boys and 82/158 (51.9%) girls; the age of 13.1 [11.2-15.5] years – patients of the same centre with excluded dyslipidemia based on the results of clinical and biochemical examinations. Patients in the control cohort were matched for gender and age, according to frequency. A comprehensive analysis of clinical, biochemical and behavioural factors determining early vascular ageing in children and adolescents with FH was performed.

Results. A significant increase in the common carotid intima-media thickness (IMT) compared to the age-appropriate reference ranges was identified as early as at preschool and primary school age. Almost half of the boys and every fifth girl with FH by teen age (15–18 years) had an IMT greater than the 90th percentile of the reference range. The construction of a multivariate regression model allowed to explain 48% of the total variability of IMT. Pathogenic *LDLR* and *APOB* mutations, elevated levels of non-HDL cholesterol, lipoprotein (a), homocysteine, as well as smoking and low level of physical activity made the greatest contribution to the acceleration of vascular ageing.

Conclusion. The authors emphasize that early identification of children with FH is critical, and the personalized approach to prescribing lipid-lowering therapy with due account for identified genetic and metabolic characteristics, and individual behavioural factors is required. This approach can help timely identify patients who are at highest risk of developing CVDs.

Keywords: intima-media complex thickness (IMT), subclinical atherosclerosis, familial hypercholesterolemia, children and adolescents, lipoprotein (a), homocysteine, ultrasound, multifactorial prognostic model

For citation: Pshenichnikova II, Ezhov MV, Pupykina VV, Osmanov IM, Lavrova TV, Tebenkova TA, Varakina EE, Kuznetsova AO, Borzakova SN, Miroshina AV, Zakharova IN. What clinical and behavioral factors determine early vascular aging in children with familial hypercholesterolemia? *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):313–324. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-353>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В фокусе современной превентивной кардиологии сегодня – поиск неинвазивных индикаторов, способных зафиксировать самые ранние признаки атеросклероза. Толщина комплекса интима-медиа (тКИМ) сонных артерий рассматривается как значимый неинвазивный маркер субклинического атеросклероза. Ультразвуковое измерение тКИМ позволяет выявлять ранние структурные изменения сосудистой стенки за десятилетия до клинической манифестации заболевания. Установлено, что увеличение тКИМ достоверно ассоциировано с повышенным риском будущих сердечно-сосудистых событий, благодаря чему этот

показатель обладает высокой прогностической значимостью [1]. У детей и подростков повышенные значения тКИМ свидетельствуют о раннем атерогенезе и потенциально неблагоприятном кардиоваскулярном прогнозе [2, 3]. При этом нормативные показатели тКИМ зависят от возраста и пола [4], и для детей и подростков они продолжают уточняться на основании новых данных [5].

Гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия (геСГХС) – наследственное заболевание, приводящее к значительному повышению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП) с детского возраста [6]. Даже при отсутствии других факторов риска постоянный контакт сосудистой стенки с высокой концентрацией ХС ЛНП запускает

атеросклеротические изменения уже в детстве [7]. Клинические проявления (например, ишемическая болезнь сердца (ИБС)) могут развиваться с возраста 25–30 лет, что приводит к сокращению средней продолжительности жизни примерно на 25 лет в отсутствие лечения [8]. ГеСГХС – одно из самых распространенных наследственных заболеваний, встречается примерно у 1 из 313 человек [9]. В России предполагается до 1 млн пациентов с СГХС (около 200 тыс. из них – дети) [10], однако выявлено менее 1% случаев [11]. Сложность ранней диагностики обусловлена бессимптомным течением в первые десятилетия жизни [12]. Ведущие международные и российские рекомендации подчеркивают необходимость раннего выявления СГХС и начала терапии в детстве для снижения риска преждевременной ИБС [13].

Несмотря на значимость тКИМ, данные о ее динамике у детей крайне ограничены, особенно в российской популяции. Большинство сведений по тКИМ у педиатрических пациентов получено в зарубежных исследованиях, где показано, что у детей с СГХС утолщение стенок сонных артерий выявляется уже к 7–9 годам по сравнению со здоровыми сверстниками [14]. Между тем систематические исследования тКИМ у российских детей практически отсутствуют, что затрудняет оценку распространенности субклинического атеросклероза в этой группе и сопоставление с зарубежными данными. Актуальной задачей является комплексный анализ множества факторов риска, влияющих на ускоренное утолщение интима-медиа у детей с СГХС, и построение многофакторной прогностической модели. Интеграция генетических (патогенные варианты при СГХС), биохимических (липидный профиль, включая липопротеин(а)) и поведенческих факторов (уровень физической активности, избыточная масса тела, артериальное давление, диета и др.) позволит точнее оценивать риск раннего атеросклеротического поражения сосудов [15]. Например, у значительной части детей с СГХС обнаруживается повышенный уровень липопротеина(а) (Лп(а)), который является независимым фактором риска атеросклероза [15]. Также избыточная масса тела и сопутствующие метаболические нарушения коррелируют с увеличением тКИМ даже в детском возрасте [16].

Цель – определить независимые предикторы утолщения комплекса интима-медиа общей сонной артерии у детей 6–18 лет с семейной гиперхолестеринемией на основе генетических, биохимических и поведенческих факторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Ретроспективное аналитическое исследование типа «случай – контроль» проведено на базе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ» (г. Москва). Выполнен сплошной просмотр электронных медицинских карт (ЭМК) пациентов детского кардиологического центра за период с января 2020 г. по март 2025 г. Датой включения («индексная дата») считалось первое зарегистрированное ультразвуковое исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (тКИМ ОСА).

Критерии включения и формирования групп. В исследование первоначально вошли 664 пациента (0–18 лет), получавших медицинскую помощь в детском кардиологическом

центре и не принимавших гиполипидемические либо антигипертензивные препараты к моменту первого измерения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Поскольку для детей младше 6 лет отсутствуют валидированные возрастно-половые нормативы тКИМ, а воспроизводимость ультразвуковых измерений в этой возрастной группе ограничена, 35 пациентов 0–5 лет были исключены из дальнейшего анализа.

Окончательная аналитическая выборка составила 629 детей 6–18 лет: мальчики – 283/629 (45,0%), девочки – 346/629 (55,0%).

Пациенты распределены на две группы:

■ Основная группа (n = 471): мальчики – 207/471 (43,9%), девочки – 264/471 (56,1%); возраст 12,6 [9,0–17,5] года (медиана [IQR]) – пациенты с клинически вероятной или генетически подтвержденной семейной гиперхолестеринемией по критериям Саймона – Брума [17].

■ Контрольная группа (n = 158): мальчики – 76/158 (48,1%), девочки – 82/158 (51,9%); возраст 13,1 [11,2–15,5] года (медиана [IQR]) – пациенты того же центра, у которых при клиничко-биохимическом обследовании дислипидемия была исключена. Контрольная когорта сформирована методом частотного подбора по полу и возрасту.

Таким образом, сравнительный анализ проводился на однородной по ключевым демографическим характеристикам выборке школьников и подростков, что обеспечило корректность сопоставления тКИМ с международными нормативами и минимизировало методические искажения.

Анализируемые переменные

Демографические и клинические показатели. Фиксировались возраст, пол, рост, масса тела (с расчетом SDS ИМТ по нормативам ВОЗ, 2007 г.)¹, артериальное давление (АД, $\geq$ 95-го перцентиля считалось гипертензией) [18].

Субклинический атеросклероз. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии оценивалась методом ультразвукового сканирования в В-режиме с использованием линейного датчика частотой 10 МГц в соответствии с международными рекомендациями по ультразвуковому исследованию сосудов [19]. Выполнялись измерения задней стенки общей сонной артерии справа и слева на участке 10 мм проксимальнее бифуркации в конце диастолы с ориентиром на зубец R электрокардиограммы. Для каждой стороны получали три последовательных измерения с последующим расчетом среднего арифметического значения. итоговый показатель тКИМ для каждого пациента рассчитывали как среднее арифметическое результатов, полученных с правой и левой сторон. Межоператорский коэффициент внутриклассовой корреляции составил 0,92, отражая высокую воспроизводимость метода.

Лабораторные показатели. С использованием анализатора Mindray BS-620M определялись общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП). Холестерин нелипопротеинов высокой плотности (ХС неЛВП) рассчитывался по формуле: $\text{ХС неЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП}$; индекс атерогенности (ИА) рассчитывался по формуле:

¹ Growth reference data for 5–19 years. Available at: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years>.

ИА = ОХС – ХС ЛВП/ХС ЛВП; Лп(а) (порог 0,5 г/л) определялся методом иммунотурбидиметрии, гомоцистеин (порог 10 мкмоль/л) – методом высокочувствительной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовой детекцией.

Генетическое тестирование. Проводилось только в группе детей с клиническим диагнозом «СГХС». Кодирующие последовательности 60 генов, ассоциированных с наследственными дислипидемиями, исследовали методом массового параллельного секвенирования на платформе Ion S5; прочтения выравнивали на референсный геном *hg19* специализированным программным обеспечением. Исследование выполнено у 226 пациентов (48% когорты). На момент анализа валидированные результаты секвенирования были доступны для 174 пациентов (36,9% исходной выборки). Для статистической обработки использовали только данные детей ≥ 6 лет; таким образом, окончательная аналитическая подгруппа составила 164 человека (34,8% исходной когорты).

Семейный анамнез и поведенческие факторы. Данные о наличии ранних сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у родственников I–II степени родства (кардиоваскулярные вмешательства, инфаркт миокарда или инсульт у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет) были получены путем стандартизированного клинико-анамнестического интервью с последующим подтверждением по медицинской документации.

Поведенческие характеристики (курение, физическая активность и особенности питания) регистрировались врачом-исследователем во время структурированного интервью. Статус курения определялся как регулярное (≥ 1 раза в сутки в течение последнего месяца) употребление традиционных или электронных сигарет. Достаточная физическая активность оценивалась согласно рекомендациям ВОЗ (≥ 60 мин умеренной или высокой интенсивности ежедневно не менее 5 дней в неделю). Приверженность здоровому питанию (ежедневное потребление ≥ 400 г овощей и фруктов, ограничение насыщенных жиров $< 10\%$ общей калорийности и исключение сахаросодержащих напитков) оценивалась методом 24-часового диетического воспоминания и самоотчета пациента. В исследовании не применялись валидированные опросники для оценки поведенческих характеристик, что признано методическим ограничением и отражено в соответствующем разделе статьи.

Статистическая обработка данных

Предварительная подготовка и описание выборки. Непрерывные показатели с нормальным распределением представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (SD); асимметрично распределенные данные – в виде медианы и межквартильного интервала [IQR]. Проверка нормальности распределений проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка.

Для сравнений двух групп применялся t-критерий Стьюдента с поправкой Уэлча (для нормально распределенных переменных) или критерий Манна – Уитни (для данных с асимметрией).

Сравнение категориальных переменных осуществлялось с помощью критерия χ^2 Пирсона; в случае ожидаемых частот менее 5 использовался точный тест Фишера.

Для оценки клинической значимости различий рассчитывалась стандартизованная разница средних (standardized mean difference, SMD, d-Коэна) для непрерывных данных и стандартизованная разница долей (h-Коэна) – для категориальных показателей.

Риск инфляции ошибки первого рода (α) вследствие множественных одновариантных сравнений контролировался процедурой Бенджамини – Хохберга (контроль ложных открытий, false discovery rate, FDR).

Многофакторный анализ влияния на толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Основным методом анализа служила множественная линейная регрессия:

$\text{тКИМ} = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k + \varepsilon$, где тКИМ – зависимая переменная, β_0 – свободный член, $\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ – коэффициенты регрессии, $X_1, X_2, \dots, X_k$ – независимые переменные, ε – ошибка модели.

В качестве ковариат в модель были включены: возраст, пол, наличие подтвержденного патогенного варианта гена, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний, двигательная активность, приверженность к здоровому питанию, курение, уровень Лп(а) $> 0,5$ г/л, уровень гомоцистеина > 10 мкмоль/л, SDS IMT > 1 , наличие артериальной гипертензии (артериальное давление > 95 -го перцентиля), концентрация ХС неЛВП и индекс атерогенности.

Возраст моделировался методом restricted cubic spline (три узла: 8, 12 и 16 лет) для учета нелинейных эффектов, обусловленных пубертатным ускорением.

Переменные «ХС неЛВП» и «индекс атерогенности» были логарифмированы ($\log_{10}$) в связи с выраженной асимметрией распределений.

Оценка коэффициентов регрессии проводилась с применением робастной ковариационной матрицы типа HC3, устойчивой к умеренной гетероскедастичности.

Диагностика модели. Нормальность остатков регрессионной модели оценивалась критерием Шапиро – Уилка и графическим методом (Q-Q-график).

Гомоскедастичность остатков проверялась тестом Брейша – Пагана.

Мультиколлинеарность оценивалась путем расчета фактора инфляции дисперсии (variance inflation factor, VIF) и индекса обусловленности; значения VIF более 5 считались критичными.

Влияние выбросов оценивалось с помощью расстояния Кука (значения более 4/n считались значимыми).

При выявлении крайних наблюдений регрессионный анализ повторялся без них; изменения коэффициентов регрессии β более чем на 10% не наблюдалось.

Работа с пропущенными значениями. Доля пропущенных значений составила: тКИМ – 0,16%, гомоцистеин – 5,41%, Лп(а) – 2,86%; в остальных переменных – менее 1%.

Первичный анализ проведен на полных наблюдениях (списочное исключение).

Для проверки устойчивости результатов выполнено множественная импутация с помощью метода цепных уравнений (multiple imputation by chained equations, MICE): было сгенерировано 5 имитированных наборов

данных по 10 итераций каждый. Непрерывные переменные импутировались методом Bayesian ridge, бинарные – логистической регрессией. Итоговые оценки коэффициентов регрессии (β) и их 95%-ные доверительные интервалы объединялись по правилам Рубина. Расхождение коэффициентов между полным и импутированным анализами не превышало 0,002 мм; все значимые факторы сохранили направление связи и статистическую значимость.

Программное обеспечение. Статистические расчеты проведены в программном окружении R (версия 4.4.1) с использованием пакетов tidyverse, mice, rms, sandwich, lmttest и effectsize. Двусторонний уровень статистической значимости принят за $p < 0,05$.

Этические аспекты. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом (№ 11/2022 от 13 апреля 2022 г.). Письменное информированное согласие на все диагностические процедуры и сбор биологического материала были получены у законных представителей каждого ребенка непосредственно в момент проведения обследований в строгом соответствии с законодательством РФ и Хельсинкской декларацией. Поскольку последующий анализ носил ретроспективный характер и не требовал дополнительных вмешательств, комитет освободил исследователей от необходимости повторного получения согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

В аналитический массив вошли данные 629 детей и подростков (6–18 лет), из них 471 – с семейной гиперхолестеринемией (группа СГХС) и 158 – без дислипидемии (группа контроля).

Исходные характеристики основной и контрольной групп и их сравнительный анализ представлены в табл. 1, 2.

Возрастной состав основной и контрольной групп был сопоставим ($SMD = 0,10$), статистически значимые различия отсутствовали после корректировки на множественные сравнения. Вместе с тем выявлены выраженные различия клинико-биохимических показателей. В группе пациентов с семейной гиперхолестеринемией отмечалось значимое увеличение тКИМ ($SMD = 0,33$), отражающее ранние субклинические проявления атеросклеротического процесса. Уровень ХС неЛВП и индекс атерогенности в основной группе существенно превышали аналогичные показатели контроля ($SMD > 1,4$), подтверждая значительную выраженность дислипидемии. Эти различия оставались статистически достоверными после поправки на множественные сравнения и не были обусловлены влиянием известных ковариат.

Распределение по полу в исследуемых группах было сопоставимо (h -Козна = 0,08). Вместе с тем в когорте пациентов с СГХС существенно чаще зарегистрированы случаи ранних сердечно-сосудистых заболеваний у близких родственников ($h = 0,80$), что подчеркивает значимость генетической предрасположенности в формировании сердечно-сосудистого риска у детей.

Анализ поведенческих факторов выявил следующие результаты: в основной группе достоверно выше была доля

● **Таблица 1.** Сравнительный анализ исходных характеристик основной и контрольной групп: непрерывные количественные показатели

● **Table 1.** Comparative analysis of baseline characteristics of the treatment and control groups: continuous quantitative indicators

Показатель	Основная группа (n = 471)	Контрольная группа (n = 158)	p-сырое	p-adj	SMD
Возраст, лет	12,6 [9,0–17,5]	13,1 [11,2–15,5]	0,49	0,53	0,10
тКИМ, мм	0,429 ± 0,086	0,407 ± 0,041	<0,001	<0,001	0,33
Холестерин неЛВП, ммоль/л	5,62 ± 1,36	3,45 ± 0,46	<0,001	<0,001	1,64
Индекс атерогенности	3,48 [2,74–4,48]	1,44 [1,20–1,71]	<0,001	<0,001	1,46

Примечание: для данных с нормальным распределением – mean ± SD; с асимметричным – median [IQR].

● **Таблица 2.** Сравнительный анализ исходных характеристик основной и контрольной групп: категориальные показатели

● **Table 2.** Comparative analysis of baseline characteristics of the treatment and control groups: categorical indicators

Показатель	Основная группа, % (n = 471)	Контрольная группа, % (n = 158)	p-сырое	p-adj	h-Козна
Мальчики	207 (43,9%)	76 (48,1%)	0,42	0,60	-0,08
Ранние ССЗ в семье	205 (43,5%)	14 (8,9%)	<0,001	<0,001	0,84
Адекватная физическая активность	368 (78,1%)	92 (58,2%)	<0,001	<0,001	0,43
Приверженность здоровому питанию	397 (84,3%)	106 (67,1%)	<0,001	<0,001	0,41
Курение	15 (3,2%)	35 (22,2%)	<0,001	<0,001	0,58
Липопротеин(а) > 0,5 г/л	46 (10,1%) из 457	11 (7,1%) из 154	0,40	0,55	0,09
Гомоцистеин > 10 мкмоль/л	20 (4,4%) из 429	4 (2,7%) из 146	0,504	0,62	0,09
SDS ИМТ > 1	51 (10,8%)	53 (33,5%)	<0,001	<0,001	-0,56
Артериальная гипертензия	20 (4,2%)	1,9 (3)	0,15	0,26	0,14

Примечание: p-сырое – некорректированное значение p-критерия; p-adj – значение p, скорректированное методом Бенджамини – Хохберга.

пациентов с достаточной физической активностью ($h = 0,42$). Такие факторы риска, как курение, нездоровое питание и избыток массы тела (SDS ИМТ > 1), чаще регистрировались среди участников контрольной группы (h от 0,40 до 0,59).

Статистически значимых различий в распространенности повышенного уровня Лп(а) и гомоцистеина между группами не обнаружено. Распространенность

● **Таблица 3.** Сопоставление собственных данных с нормативами [5]

● **Table 3.** Comparison of in-house data and reference ranges [5]

Возраст (лет)	Пол	Норма P50, мм	Норма P90, мм	Среднее тКИМ в выборке, мм	Δ к медиане нормы	≥ P90, %*
6–8	М	0,370	0,43	0,398	+0,028 (+7%)	15
	Ж	0,370	0,42	0,396	+0,026 (+7%)	13
9–11	М	0,380	0,43	0,399	+0,019 (+5%)	14
	Ж	0,380	0,43	0,389	+0,009 (+2%)	7
12–14	М	0,385	0,45	0,428	+0,043 (+11%)	20
	Ж	0,385	0,44	0,406	+0,021 (+5%)	8
15–18	М	0,400	0,46	0,477	+0,077 (+19%)	42
	Ж	0,390	0,45	0,434	+0,044 (+11%)	21

Примечание: *процент детей, у которых тКИМ превышала 90-й перцентиль возрастнo-половых нормативов.

артериальной гипертензии в обеих выборках была низкой, статистически значимых различий после коррективки не выявлено.

Средние значения тКИМ в общей когорте достоверно повышались с возрастом ($p < 0,001$, ANOVA) и при стратификации по полу превышали возрастнo-половые медианные нормативы [5] уже в диапазоне 6–8 лет (табл. 3).

В группе СГХС дельта к медиане нормы ($\Delta P50$) составила +0,028 мм (95% ДИ 0,018–0,037) у мальчиков и +0,026 мм (0,015–0,036) – у девочек 6–8 лет, увеличиваясь до +0,077 мм (0,062–0,091) и +0,044 мм (0,030–0,058) соответственно к 15–18 годам. В контрольной выборке повышение было менее выраженным, однако у мальчиков 15–18 лет средняя тКИМ ($0,430 \pm 0,033$ мм) также превысила P50 нормы на 8%. Частота «критических» значений (тКИМ $\geq$ P90) возрастала от 15% в 6–8 лет до 42% – в 15–18 лет у мальчиков с СГХ. У девочек прирост был менее резким (5% $\rightarrow$ 21%), но оставался статистически значимым ($\chi^2 = 12,6$; $p < 0,001$). Доля детей, у которых тКИМ ОСА превышала 90-й возрастнo-половой перцентиль, оказалась значительно выше в группе СГХС. Среди мальчиков доля таких пациентов составила 33% в группе СГХС против 13% в контрольной группе ($p < 0,001$); среди девочек аналогичное превышение нормативного значения отмечалось в 15% случаев при СГХС и лишь в 5% в контрольной группе ($p = 0,003$). Полученные данные свидетельствуют, что при сопоставимом возрасте носители СГХС в 2–3 раза чаще достигают критического уровня утолщения сосудистой стенки, указывая на ускоренное развитие субклинического атеросклероза у этой категории пациентов.

Из 164 (34,8% когорты больных СГХС старше 6 лет) пациентов, прошедших молекулярно-генетическое исследование, патогенные или вероятно патогенные гетерозиготные варианты генов *LDLR* и *APOB* выявлены соответственно у 128 (27,1% всей когорты; 78,0% случаев с выявленными мутациями) и 28 (5,9%; 17,0%) участников. У 8 детей (1,6%; 4,8%) обнаружены гетерозиготные варианты в генах *APOE*, *LIPC*, *APOA2*, *USF1* или *CETP*, которые, согласно критериям ACMG, классифицированы как патогенные или вероятно патогенные и могут проявляться клиническим фенотипом, сходным с семейной гиперхолестеринемией. У оставшихся 10 детей, результаты которых были доступны, но возраст составлял < 6 лет, выявленные мутации не включались в статистический анализ из-за несоответствия возрастному критерию. Еще у 52 обследованных пациентов анализ данных был невозможен вследствие отсутствия окончательных результатов секвенирования (на этапе биоинформатической валидации или из-за неполного покрытия).

Разработанная модель множественной линейной регрессии независимых предикторов толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий у детей и подростков (табл. 4) объясняла 48,1% общей вариативности тКИМ ($R^2_{adj} = 0,481$). Независимыми факторами, ассоциированными с увеличением тКИМ, стали: наличие подтвержденного патогенного варианта генов *LDLR/APOB* ($\beta = +0,071$ мм; 95% ДИ 0,054–0,088; $\beta_{std} \approx 0,43$), возраст ($\beta = +0,006$ мм/год; 0,005–0,008; $\beta_{std} \approx 0,23$) и курение ($\beta = +0,036$ мм; 0,017–0,055; $\beta_{std} \approx 0,13$). Существенный вклад также внесли достаточная физическая активность, повышенные уровни липопротеина(а) и гомоцистеина (рис.). Избыточная масса тела, артериальная гипертензия и нездоровое питание не сохраняли самостоятельной связи. Следует подчеркнуть, что в регрессионном анализе основной модели учитывались только варианты в генах *LDLR* и *APOB*; дополнение модели прочими генетическими вариантами в рамках чувствительного анализа не оказало значимого влияния на полученные результаты ($\Delta\beta < 0,002$ мм, $p > 0,20$). Диагностика модели не выявила гетероскедастичности (тест Брейша – Пагана $p = 0,23$), серьезной коллинеарности (макс VIF = 2,9) или влияния выбросов (табл. 5). Анализ после множественной импутации пяти наборов данных (MICE) воспроизвел те же направления и величины коэффициентов ($\Delta\beta \leq 0,002$ мм), подтверждая стабильность результатов (табл. 6).

Показаны стандартизированные β -коэффициенты множественной линейной регрессии (мм) с 95%-ными доверительными интервалами, вычисленные с робастными HC3-ошибками. Положительные значения отражают увеличение тКИМ, отрицательные – снижение при прочих равных условиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании у детей с СГХС средняя тКИМ была на $\approx 0,022$ мм (7%) выше возрастного медианного норматива уже в 6–8 лет и на 0,048–0,077 мм (11–19%) – в 15–18 лет. Аналогичный градиент ($\approx 0,02$ –0,05 мм) был

- **Таблица 4.** Множественная линейная регрессия влияния факторов риска на тКИМ ОСА у детей и подростков
- **Table 4.** Multiple linear regression analysis of the influence of risk factors on CC-IMT in children and adolescents

Предиктор	β , мм	95% ДИ	p	β std †	VIF
Возраст	+0,006	0,0048–0,0080	$<1 \times 10^{-13}$	0,23	1,2
Мужской пол	+0,012	0,002–0,022	0,016	0,06	1,1
Подтвержденный патогенный вариант генов <i>LDLR/APOB</i>	+0,081	0,066–0,096	$<1 \times 10^{-18}$	0,43	1,3
Ранние ССЗ в семье	+0,017	0,005–0,029	0,006	0,10	1,2
Достаточная физическая активность	-0,027	0,044–0,020	0,001	0,13	1,1
Нездоровое питание	+0,008	-0,006–0,022	0,264	0,04	1,1
Курение	+0,038	0,020–0,056	$<0,001$	0,13	1,0
Липопротеин(а) > 0,5 г/л	+0,036	0,015–0,057	$<0,001$	0,12	1,1
Гомоцистеин > 10 мкмоль/л	+0,0113	0,0085–0,0138	$<0,001$	0,10	1,1
SDS IMT > 1	-0,004	-0,018–0,010	0,580	-0,02	1,3
Артериальная гипертензия	+0,019	-0,006–0,044	0,133	0,04	1,1
$\log_{10}$ (ХС неЛВП)	+0,028	0,011–0,045	0,001	0,04	2,7
$\log_{10}$ (индекс атерогенности)	+0,025	-0,004–0,047	0,019	0,02	2,9

Примечание: † β – изменение тКИМ (мм) при переходе от 0 → 1 для бинарных предикторов или на 1 единицу для непрерывных; β std – стандартизованный коэффициент; интервалы и p-значения рассчитаны с робастными стандартными ошибками (HC3); p скорректированы методом Бенджамини – Хохберга.

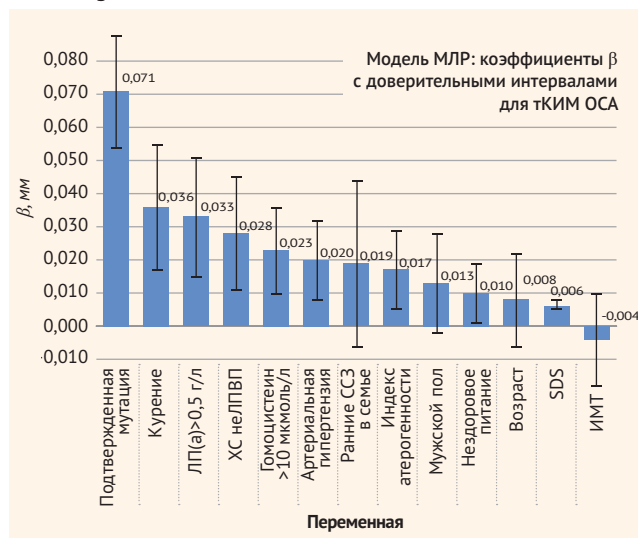
- **Таблица 5.** Диагностика и оценка качества модели множественной линейной регрессии тКИМ ОСА у детей и подростков
- **Table 5.** Diagnosis and quality assessment of the multiple linear regression model for CC-IMT in children and adolescents

Проверка	Показатель	Интерпретация
Критерий Шапиро – Уилка	W = 0,992; p = 0,060	Нормальность распределения остатков
Тест Брейша – Пагана	$\chi^2 = 16,3$; p = 0,225	Гомоскедастичность остатков
Max VIF (фактор инфляции дисперсии)	2,9	Коллинеарность допустима
Расстояние Кука > 4/n	4 наблюдения	Удаление $\beta \leq 0,002$ мм

Примечание: $\Delta\beta \leq 0,002$ мм; все ключевые факторы остаются статистически значимыми.

- **Рисунок.** Вклад клинико-биохимических и поведенческих факторов в вариабельность тКИМ: β -коэффициенты множественной линейной регрессии с 95%-ными доверительными интервалами

● **Figure.** Contribution of clinical, biochemical and behavioural factors to the IMT variability: β -coefficients from multiple linear regression with 95% confidence intervals



- **Таблица 6.** Чувствительный анализ после MICE (5 импутаций)
- **Table 6.** Sensitivity analysis after MICE (5 imputations)

Предиктор	β (полные), мм	β (MICE), мм	Разница	Значимость сохр.?
Подтвержденный патогенный вариант генов <i>LDLR/APOB</i>	+0,071	+0,072	+0,001	✓
Физ. активность	+0,023	+0,022	-0,001	✓
Курение	+0,036	+0,034	-0,002	✓
Лп(а)	+0,033	+0,032	-0,001	✓
Гомоцистеин	+0,020	+0,020	0	✓

Примечание: β – изменение тКИМ (мм) при переходе от 0 → 1 для бинарных предикторов или на 1 единицу для непрерывных; β (MICE) – тот же коэффициент, рассчитанный после множественной импутации пропусков методом цепных уравнений (Multiple Imputation by Chained Equations).

выявлен в голландском регистре, где нелеченные подростки с СГХС имели тКИМ на 0,04 мм больше сверстников без дислипидемии ($p < 0,001$) [20]. В многоцентровом анализе A. Wiegman et al. 2015 г. разница составляла 0,015–0,035 мм в зависимости от возраста [12]. Тем самым наши данные подтверждают, что утолщение интимедиа ОСА при СГХС возникает на 5–10 лет раньше по сравнению с условно здоровыми детьми.

Мы показали, что уже к 15–18 годам 42% мальчиков и 21% девочек с СГХС превышают 90-й перцентиль нормы, тогда как в контрольной группе эти доли составили 13% и 5% соответственно ($p < 0,01$ для обоих полов). Сходные цифры опубликованы S. Tonstad et al.: частота увеличения тКИМ ($>P90$) у подростков с СГХС достигала 35% против 8% у здоровых [21]. Таким образом, преимущество нашего анализа – подтверждение этого феномена в более молодой (средний возраст ≈ 12 лет) и этнически отличной выборке.

Разница по ХС нЛВП ($\Delta = 2,2$ ммоль/л; $SMD = 1,64$) сопоставима с результатами SAFEHEART (испанский регистр): у детей 5–17 лет с СГХС ХС нЛВП был выше контроля на 1,9 ммоль/л [22]. Это подчеркивает сохранение выраженной атерогенной нагрузки даже при современных рекомендациях по питанию. Индекс атерогенности у наших пациентов (3,48 в группе СГХС против 1,44 в группе контроля) также близок к значениям, описанным в североамериканских когортах (3,4–3,8) [20].

Доля детей, выполнявших рекомендации Всемирной организацией здравоохранения ≥ 60 мин умеренно высокую физическую активность ежедневно, в группе семейной гиперхолестеринемии (СГХС) составила 78,1%, что достоверно превышало показатель контрольной группы (58,2 %; $p < 0,001$). Аналогичный уровень активности зафиксирован в британском рандомизированном исследовании F.J. Kinnear et al., где 67% детей с СГХС достигали указанных рекомендаций [23], а в норвежском поперечном исследовании J.J. Christensen et al. этот показатель достигал 71% [24]. Тем самым изученная выборка воспроизводит характерную для европейских когорт тенденцию: после постановки диагноза семьи чаще придерживаются рекомендаций по образу жизни, что проявляется более высокой физической активностью у детей с гетерозиготной СГХС по сравнению с их здоровыми сверстниками. Избыточный вес/ожирение статистически чаще встречались в контрольной группе, тогда как у детей с СГХС их частота была ниже. По данным многоцентрового реестра EAS-FHSC (6 275 детей из 50 стран) избыточный вес или ожирение выявлялись у 27% пациентов с гетерозиготной СГХС [25]. Данные сопоставимы с результатами программы COSI, проведенной в постковидный период для общеевропейской популяции детей в возрасте 7–9 лет, согласно которым 25% детей имеют избыточный вес, включая 11% с ожирением².

Курение оказалось более распространенным в группе контроля, тогда как в группе СГХС выявлялось реже (3,2%). В целом по миру любая форма потребления никотина подростками 13–15 лет составляет ≈ 10 % [26]. Для сравнения: в североамериканском регистре CASCADE-FH доля текущих курильщиков среди взрослых с СГХС – лишь 9% [27], а детско-подростковые цифры еще ниже. Наши результаты свидетельствуют о согласованности с тенденцией более низкой распространенности курения среди пациентов с СГХС, что, вероятно, обусловлено ранним информированием семей о сердечно-сосудистых рисках.

В исследуемой когорте низкая приверженность принципам здорового питания достоверно чаще наблюдалась среди детей контрольной группы. Этот результат контрастирует с данными международных исследований, указывающих на умеренную комплаентность у пациентов с СГХС: в британском РКИ доля лиц, не соблюдавших диетические рекомендации, превышала 50% [24]. В нашей выборке дети с СГХС продемонстрировали более высокую приверженность здоровому питанию, что, вероятно,

обусловлено психологическим эффектом диагноза (осознание родителями серьезности СГХС усиливает мотивацию к соблюдению диеты) и социальным отбором (к липидологам чаще обращаются семьи с высоким уровнем образования или социально-экономическим статусом).

Чрезвычайно высокая частота ранних сердечно-сосудистых событий у родственников (43,5% против 8,9%, $h = 0,84$) соответствует данным крупных регистров (Eur. FH Paediatric Register – 46%) [12] и подчеркивает мощный наследственный компонент риска. Независимый вклад подтвержден в нашей регрессионной модели ($\beta = +0,017$ мм к тКИМ).

Лонгитюдное наблюдение I.K. Luijck et al. показало, что продолженная статинотерапия, начатая в возрасте 8–10 лет, приводит тКИМ к норме и снижает сердечно-сосудистые осложнения на 80% [28]. Полученные нами исходные значения тКИМ практически идентичны исходным данным I.K. Luijck et al. (0,43 мм против 0,44 мм), что подтверждает пригодность нашей когорты для оценки эффекта раннего вмешательства.

У подавляющего большинства обследованных (95,1%) были идентифицированы патогенные варианты в классических генах, ассоциированных с СГХС: *LDLR* (78,0%) и *APOB* (17,0%). Данный результат практически полностью соответствует данным крупных международных регистров, в которых частота выявления мутаций гена *LDLR* составляет от 70 до 90%, а гена *APOB* – от 5 до 15% [29, 30]. Таким образом, структура выявленных патогенных вариантов в изученной выборке является типичной для гетерозиготной СГХС у детей. Редкие варианты в генах *APOE*, *LIPC*, *APOA2* и *CETP* выявлены у 7,6% обследованных пациентов. Подобные генетические варианты описываются в литературе как «фенокопии семейной гиперхолестеринемии» – случаи выраженной гиперхолестеринемии при отсутствии патогенных вариантов в основных генах СГХС [31, 32]. Наши результаты подтверждают, что применение расширенных панелей таргетного секвенирования позволяет идентифицировать такие случаи и избежать недостаточного обследования детей с атипичной генетической этиологией дислипидемии.

Полученные данные в совокупности демонстрируют высокую диагностическую эффективность таргетного секвенирования расширенной панели генов у детей с клинически вероятной СГХС; сопоставимость спектра выявленных патогенных вариантов генов СГХС в российской выборке с международными данными подтверждает возможность экстраполяции зарубежных рекомендаций на отечественную клиническую практику.

Таким образом, результаты исследования подчеркивают важность ранней молекулярной диагностики и обосновывают целесообразность персонализированного подхода к ведению пациентов с наследственными формами гиперхолестеринемии.

Полученная модель множественной линейной регрессии объяснила почти половину вариативности тКИМ ($R^2_{adj} = 0,481$), что превосходит типичные значения 15–35%, сообщавшиеся в популяционных когортных исследованиях здоровых детей и подростков [33]. Такой высокий

² New WHO/Europe fact sheet highlights worrying post-COVID trends in childhood obesity. 2024. Available at: https://www.who.int/europe/news/item/29-11-2024-new-who-europe-fact-sheet-highlights-worrying-post-covid-trends-in-childhood-obesity?utm_source=

показатель, вероятно, связан с включением генетических маркеров и расширенного набора биохимических и поведенческих предикторов.

Вклад подтвержденных патогенных вариантов генов *LDLR/APOB* оказался наибольшим ($\beta_{std} \approx 0,43$), что согласуется с данными голландского исследования, где у детей с семейной гиперхолестеринемией (СГХС) тКИМ превышала показатели здоровых сверстников на 0,04–0,05 мм уже в 6–17 лет [14]. Отсутствие эффекта дополнительных «нетипичных» вариантов ($\Delta\beta < 0,002$ мм) подтверждает, что именно классические мутации определяют основную атерогенную нагрузку.

Каждый дополнительный год жизни ассоциировался с утолщением стенки на 0,006 мм, что практически идентично результатам, описанным в европейских нормативах АЕРС ($\approx 0,005$ – $0,007$ мм/год) [4]. Таким образом, наши результаты укладываются в международные возрастные тренды.

Активное курение увеличивало тКИМ на 0,038 мм, т.е. было сопоставимо с прибавкой ~6 лет к естественному «сосудистому возрасту»; аналогичную разницу (0,03 мм) демонстрировали исследования подростков, подвергшихся воздействию табачного дыма [34]. Низкая физическая активность также имела независимый эффект ($\beta = +0,027$ мм); недавний европейский когортный анализ выявил обратную корреляцию между регулярной физической активностью и риском формирования неблагоприятного сосудистого фенотипа у подростков [35].

Нами установлено, что повышенный уровень Лп(а) ($>0,5$ г/л) и гипергомоцистеинемия (>10 мкмоль/л) ассоциированы с приростом тКИМ на 0,036 мм и 0,024 мм соответственно. Двадцатилетнее когортное исследование детей с СГХС в Нидерландах выявило сопоставимый вклад ЛП(а) в прогрессирование тКИМ [36]. Связь между уровнем гомоцистеина и увеличением тКИМ ранее была установлена для детей с избыточной массой тела [37]. Эти данные подчеркивают необходимость раннего скрининга и коррекции указанных метаболических нарушений для профилактики преждевременных сердечно-сосудистых изменений у детей и подростков.

Избыток массы тела ($SDS\ IMT > 1$), артериальная гипертензия и приверженность к «здоровому» питанию не сохранили независимой связи после учета остальных факторов. Подобное «исчезновение» эффекта ИМТ показано и в немецкой когорте KiGGS, где ассоциация ожирения с тКИМ нивелировалась после поправки на уровень липидов и артериальное давление [2].

Совокупность результатов подтверждает, что у детей и подростков с геСГХС ключевые мишени ранней профилактики – это активное снижение ХС нЛВП, определение Лп(а) и гомоцистеина и жесткая борьба с курением и гиподинамией. Учет данных факторов позволяет существенно повысить точность стратификации риска по сравнению с моделями, основанными лишь на традиционных антропометрических или биохимических показателях.

Основные ограничения настоящего исследования обусловлены ретроспективным дизайном «случай – контроль» и однородностью выборки, что снижает внешнюю валидность и генерализуемость результатов. Контрольная

группа формировалась методом частотного подбора, не исключающего селекционное смещение. Кросс-секционный характер исследования ограничивает возможности установления причинно-следственных связей, а частичное генетическое тестирование не позволяет полноценно оценить вклад редких генетических вариантов. Поведенческие факторы оценивались субъективно (интервью), что могло привести к ошибкам классификации из-за социально-желаемых ответов. Ультразвуковые измерения тКИМ, несмотря на высокую воспроизводимость, потенциально подвержены межоператорской вариабельности. Возрастные ограничения нормативов (от 6 лет), неполные данные с использованием множественной импутации и неучтенные искажающие переменные (стадия полового созревания, социально-экономические факторы, воспалительные маркеры) также ограничивают интерпретацию результатов. Для подтверждения полученных закономерностей необходимы дальнейшие многоцентровые проспективные исследования с использованием стандартизированных и объективных методик.

Направления дальнейших исследований

Для преодоления указанных ограничений и расширения полученных результатов необходимы дальнейшие исследования по следующим направлениям:

1. Проведение многоцентровых проспективных когортных исследований с увеличением географического и этнического разнообразия выборок, что позволит повысить внешнюю валидность и генерализуемость выводов.
2. Реализация продленного мониторинга динамики тКИМ с регулярной оценкой влияния факторов риска, что даст возможность более точно изучить причинно-следственные связи и прогрессирование субклинического атеросклероза.
3. Использование расширенного молекулярно-генетического скрининга (NGS-панели, экзомное и геномное секвенирование) для выявления редких и новых патогенных вариантов и разработки полигенных моделей сердечно-сосудистого риска.
4. Организация рандомизированных контролируемых исследований ранней гиполипидемической терапии (статины, эзетимиб, ингибиторы PCSK9) у детей с высоким риском для оценки влияния на субклинические и клинические исходы.
5. Внедрение стандартизированных и объективных инструментов оценки поведенческих факторов (акселерометрия, валидированные опросники, цифровые пищевые дневники) с целью минимизации субъективных искажений.
6. Включение в прогнозные модели дополнительных биомаркеров и медиаторов атерогенеза (воспаление, эндотелиальная дисфункция, гормональный статус) для повышения их объяснительной и прогностической способности.

Выводы

Наше исследование показало, что увеличение тКИМ ОСА у детей с геСГХС начинается уже в дошкольном возрасте и к 15–18 годам превышает нормативный 90-й перцентиль почти у половины мальчиков и каждой пятой

девочки. Наибольший вклад в раннее сосудистое старение вносит наличие патогенных вариантов генов *LDLR/APOB*, дополнительно потенцируемое высокими уровнями ХС нЛВП, Лп(а), гомоцистеина, а также такими модифицируемыми факторами, как гиподинамия и курение. Множественная линейная регрессия, учитывающая эти параметры, объясняет $\approx 48\%$ вариабельности тКИМ, что существенно превосходит популяционные модели, основанные лишь на традиционных факторах риска. Полученные данные о спектре выявленных мутаций полностью соответствуют международным результатам, что подтверждает валидность экстраполяции существующих глобальных клинических рекомендаций на российскую популяцию пациентов. Совокупность представленных данных

позволяет рекомендовать максимально раннее начало липидснижающей терапии статинами с возможным добавлением эзетимиба и при необходимости – ингибиторов PCSK9 у детей с СГХС, характеризующихся высоким кумулятивным риском. Одновременно необходим строгий контроль модифицируемых факторов риска: коррекция гиподинамии, отказ от курения и своевременная диагностика метаболических нарушений. Такой комплексный, персонализированный подход способен существенно отсрочить клинические проявления атеросклероза и увеличить ожидаемую продолжительность здоровой жизни.



Поступила / Received 01.08.2025

Поступила после рецензирования / Revised 24.08.2025

Принята в печать / Accepted 01.09.2025

Список литературы / References

- Uzun N, Akinci MA, Alp H. Cardiovascular Disease Risk in Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2023;21(1):77–87. <https://doi.org/10.9758/cpn.2023.21.1.77>.
- Königstein K, Büschges JC, Schmidt-Trucksäss A, Neuhauser H. Cardiovascular Risk in Childhood is Associated With Carotid Intima-Media Thickness and Stiffness in Adolescents and Young Adults: The KiGG5 Cohort. *J Adolesc Health*. 2024;74(1):123–129. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2023.08.019>.
- Luijendijk P, Lu H, Heyneman FB, Huijgen R, de Groot EE, Vriend JW et al. Increased carotid intima-media thickness predicts cardiovascular events in aortic coarctation. *Int J Cardiol*. 2014;176(3):776–781. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.07.090>.
- Dalla Pozza R, Ehringer-Schetitska D, Fritsch P, Jokinen E, Petropoulos A, Oberhoffer R. Intima media thickness measurement in children: A statement from the Association for European Paediatric Cardiology (AEPIC) Working Group on Cardiovascular Prevention endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):380–387. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.029>.
- Drole Torkar A, Plesnik E, Groselj U, Battelino T, Kotnik P. Carotid Intima-Media Thickness in Healthy Children and Adolescents: Normative Data and Systematic Literature Review. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:597768. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.597768>.
- Tada H, Takamura M, Kawashiri MA. Familial Hypercholesterolemia: A Narrative Review on Diagnosis and Management Strategies for Children and Adolescents. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:59–67. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S266249>.
- Mainieri F, Tagi VM, Chiarelli F. Recent Advances on Familial Hypercholesterolemia in Children and Adolescents. *Biomedicines*. 2022;10(5):1043. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10051043>.
- Ray KK, Pillas D, Hadjiphilippou S, Khunti K, Seshasai SRK, Vallejo-Vaz AJ et al. Premature morbidity and mortality associated with potentially undiagnosed familial hypercholesterolemia in the general population. *Am J Prev Cardiol*. 2023;15:100580. <https://doi.org/10.1016/j.ajpc.2023.100580>.
- Beheshti SO, Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia: Meta-Analyses of 11 Million Subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2553–2566. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.057>.
- Бурлуцкая АВ, Триль ВЕ, Статова АВ, Савельева НВ, Науменко ГВ, Полянский АВ и др. Семейная гиперхолестеринемия в педиатрической практике: систематический обзор. *Современные проблемы науки и образования*. 2024;(3):117. <https://doi.org/10.17513/spno.33515>.
- Burlutskaia AV, Tril VE, Statova AV, Saveleva NV, Naumenko GV, Polyanskiy AV et al. Family hypercholesterolemia in pediatric practice: a systematic review. *Modern Problems of Science and Education*. 2024;(3):117. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.33515>.
- Чубыкина УВ, Ежов МВ, Рожкова ТА, Тамаева БМ, Соколов АА, Ершова АИ и др. Пятилетний период наблюдения за пациентами с гомо- и гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией в регистре РЕНЕССАНС. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2023;50(1):5–18. <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>.
- Chubykina UV, Ezhov MV, Rozhkova TA, Tamaeva BM, Sokolov AA, Ershova AI et al. A five-year follow-up period in homo- and heterozygous familial hypercholesterolemia patients of the RENAISSANCE registry. *The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2023;50(1):5–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.34687/2219-8202.JAD.2023.01.0001>.
- Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015;36(36):2425–2437. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>.
- Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J*. 2023;44(25):2277–2291. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>.
- Kusters DM, Wiegman A, Kastelein JJ, Hutten BA. Carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia. *Circ Res*. 2014;114(2):307–310. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301430>.
- Johansen AK, Bogsrud MP, Thoresen M, Christensen JJ, Narverud I, Langset G et al. Lipoprotein(a) in children and adolescents with genetically confirmed familial hypercholesterolemia followed up at a specialized lipid clinic. *Atheroscler Plus*. 2024;57:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.06.002>.
- Moretti JB, Korban A, Alchourron É, Gervais S, El Jalbout R. Carotid artery intima-media thickness values in obese or overweight children: a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2025;35(6):3305–3313. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-11284-4>.
- Al-Rasadi K, Al-Waili K, Al-Sabti HA, Al-Hinai A, Al-Hashmi K, Al-Zakwani I, Banerjee Y. Criteria for Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: A Comprehensive Analysis of the Different Guidelines, Appraising their Suitability in the Omani Arab Population. *Oman Med J*. 2014;29(2):85–91. <https://doi.org/10.5001/omj.2014.22>.
- Александров АА, Кисляк ОА, Леонтьева ИВ. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. *Системные гипертензии*. 2020;17(2):7–35. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Aleksandrov AA, Kisliak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020;17(2):7–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2020.2.200126>.
- Johri AM, Nambi V, Naqvi TZ, Feinstein SB, Kim ESH, Park MM et al. Recommendations for the Assessment of Carotid Arterial Plaque by Ultrasound for the Characterization of Atherosclerosis and Evaluation of Cardiovascular Risk: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(8):917–933. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.021>.
- Avis HJ, Vissers MN, Stein EA, Wijburg FA, Trip MD, Kastelein JJ, Hutten BA. A systematic review and meta-analysis of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27(8):1803–1810. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.145151>.
- Tonstad S, Joakimsen O, Stensland-Bugge E, Leren TP, Ose L, Russell D, Børnaa KH. Risk factors related to carotid intima-media thickness and plaque in children with familial hypercholesterolemia and control subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):984–991. <https://doi.org/10.1161/01.atv.16.8.984>.
- Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, Saltijeral A, Muñoz O, Rubio-Marin P et al. Coronary Heart Disease, Peripheral Arterial Disease, and Stroke in Familial Hypercholesterolaemia: Insights From the SAFEHEART Registry (Spanish Familial Hypercholesterolaemia Cohort Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(9):2004–2010. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.307514>.
- Kinnear FJ, Lithander FE, Searle A, Bayly G, Wei C, Stensel DJ et al. Reducing cardiovascular disease risk among families with familial hypercholesterolaemia by improving diet and physical activity: a randomised controlled feasibility trial. *BMJ Open*. 2020;10(12):e044200. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044200>.
- Christensen JJ, Ulven SM, Retterstøl K, Narverud I, Bogsrud MP, Henriksen T et al. Comprehensive lipid and metabolite profiling of children with

- and without familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2017;266:48–57. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.011>.
25. Elshorbagy A, Vallejo-Vaz AJ, Barkas F, Lyons ARM, Stevens CAT, Dharmayat KI et al. Overweight, obesity, and cardiovascular disease in heterozygous familial hypercholesterolemia: the EAS FH Studies Collaboration registry. *Eur Heart J*. 2025;46(12):1127–1140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae791>.
 26. Njie GJ, Kirksey Jones C, Jacques N, Adetokun A, Ross J, Owens A et al. Changes in Tobacco Product Use Among Students Aged 13 to 15 Years in 34 Countries, Global Youth Tobacco Survey, 2012–2020. *Prev Chronic Dis*. 2023;20:E68. <https://doi.org/10.5888/pcd20.220410>.
 27. deGoma EM, Ahmad ZS, O'Brien EC, Kindt I, Shrader P, Newman CB et al. Treatment Gaps in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia in the United States: Data From the CASCADE-FH Registry. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(3):240–249. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.116.001381>.
 28. Lurink 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>.
 29. Khara AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578–2589. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>.
 30. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM et al. EJ, Stitzel NO, Yamashita S, Wilemon KA, Ledbetter DH, Rader DJ; Convened by the Familial Hypercholesterolemia Foundation. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(6):662–680. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>.
 31. Marduel M, Ouguerram K, Serre V, Bonnefont-Rousselot D, Marques-Pinheiro A, Erik Berge K et al. Description of a large family with autosomal dominant hypercholesterolemia associated with the APOE p.Leu167del mutation. *Hum Mutat*. 2013;34(1):83–87. <https://doi.org/10.1002/humu.22215>.
 32. Mariano C, Alves AC, Medeiros AM, Chora JR, Antunes M, Futema M et al. The familial hypercholesterolemia phenotype: Monogenic familial hypercholesterolemia, polygenic hypercholesterolemia and other causes. *Clin Genet*. 2020;97(3):457–466. <https://doi.org/10.1111/cge.13697>.
 33. Baroncini LA, Sylvestre Lde C, Pecoits Filho R. Assessment of Intima-Media Thickness in Healthy Children Aged 1 to 15 Years. *Arq Bras Cardiol*. 2016;106(4):327–332. <https://doi.org/10.5935/abc.20160030>.
 34. Shu D, Chen F, Zhang C, Guo W, Dai S. Environmental tobacco smoke and carotid intima-media thickness in healthy children and adolescents: a systematic review. *Open Heart*. 2022;9(1):e001790. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001790>.
 35. Winder B, Kiechl SJ, Bernar B, Gande N, Staudt A, Stock AK et al. The association of physical activity and carotid intima-media thickness in adolescents-data of the prospective early vascular ageing-tyrol cohort study. *Front Pediatr*. 2025;13:1527132. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1527132>.
 36. de Boer LM, Wiegman A, Kroon J, Tsimikas S, Yeang C, Peletier MC et al. Lipoprotein(a) and carotid intima-media thickness in children with familial hypercholesterolemia in the Netherlands: a 20-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(9):667–674. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(23\)00156-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00156-0).
 37. Söbü E, Düzkalır HG, Özçabı B, Kaya Özçora GD. The association between vitamin B12, folate, homocysteine levels, and carotid intima-media thickness in children with obesity: a cross-sectional study. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022;35(8):1051–1058. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0250>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.Н. Захарова

Концепция и дизайн исследования – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.М. Османов, И.Н. Захарова

Написание текста – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Сбор и обработка материала – И.И. Пшеничникова, В.В. Пупыкина, Т.Р. Лаврова, Т.А. Тебенкова, Е.Е. Варакина, О.А. Кузнецова, А.В. Мирошина

Обзор литературы – И.И. Пшеничникова, С.Н. Борзакова

Анализ материала – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, И.Н. Захарова

Статистическая обработка – И.И. Пшеничникова, А.В. Мирошина

Утверждение окончательного варианта статьи – И.И. Пшеничникова, М.В. Ежов, В.В. Пупыкина, И.М. Османов, Т.Р. Лаврова, Т.А. Тебенкова, Е.Е. Варакина, А.О. Кузнецова, С.Н. Борзакова, А.В. Мирошина, И.Н. Захарова

Contribution of authors:

Concept of the article – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Irina N. Zakharova

Study concept and design – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Ismail M. Osmanov, Irina N. Zakharova

Text development – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Collection and processing of material – Irina I. Pshenichnikova, Viktoria V. Pupykina, Tatiana R. Lavrova, Tatiana A. Tebenkova,

Ekaterina E. Varakina, Anna O. Kuznetsova, Aleksandra V. Miroshina

Literature review – Irina I. Pshenichnikova, Svetlana N. Borzakova

Material analysis – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Irina N. Zakharova

Statistical processing – Irina I. Pshenichnikova, Aleksandra V. Miroshina

Approval of the final version of the article – Irina I. Pshenichnikova, Marat V. Ezhov, Viktoria V. Pupykina, Ismail M. Osmanov, Tatiana R. Lavrova, Tatiana A. Tebenkova, Ekaterina E. Varakina, Anna O. Kuznetsova, Svetlana N. Borzakova, Aleksandra V. Miroshina, 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

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

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

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>

Лаврова Татьяна Романовна, к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0002-8968-778X>; LavrovaTR@zdrav.mos.ru

Тебенкова Татьяна Александровна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0007-1737-9490>; TebenkovaTA@zdrav.mos.ru

Варакина Екатерина Евгеньевна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0000-0003-4097-1963>; Ekaterina.evgenevnaa@yandex.ru

Кузнецова Анна Олеговна, врач ультразвуковой диагностики, Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой; 125373, Россия, Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; <https://orcid.org/0009-0004-6546-396X>; Kuznetsova740@inbox.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; заведующая 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>

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>

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

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

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

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; <https://orcid.org/0000-0003-2181-8138>; vika-pupykina@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>

Tatiana R. Lavrova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8968-778X>; LavrovaTR@zdrav.mos.ru

Tatiana A. Tebenkova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-1737-9490>; TebenkovaTA@zdrav.mos.ru

Ekaterina E. Varakina, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4097-1963>; Ekaterina.evgenevnaa@yandex.ru

Anna O. Kuznetsova, Ultrasound Diagnostics Doctor, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6546-396X>; Kuznetsova740@inbox.ru

Svetlana N. Borzakova, 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; Head, Organisational-Methodological Department for Paediatrics, Research Institute for Healthcare Organisation and Medical Management; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; Gastroenterologist, Bashlyaeva Moscow Children's City Clinical Hospital; 28, Geroyev Panfilovtsev St., Moscow, 125373, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5544-204X>

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; 9, Sharikopodshipnikovskaya St., Moscow, 115088, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-0432-4617>

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

Цитокиновый профиль и концентрация витамина D у детей с острым бронхиолитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности

А.Е. Анджель¹, А.Б. Малахов^{1,2,3}, И.А. Антонян¹, inga_a48@mail.ru, Т.А. Гутырчик¹, П.В. Бережанский^{1,2,3,4}, Е.В. Деева¹

¹ Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

² Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁴ Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Резюме

Введение. Одним из наиболее часто встречающихся проявлений вирусной инфекции у детей раннего возраста, особенно в возрасте до 1 года, является острый бронхиолит. Течение острого бронхиолита характеризуется выраженной вариабельностью клинической картины в сторону утяжеления в отдельных группах пациентов.

Цель. Выявить особенности цитокинового профиля и концентрации витамина D в сыворотке крови детей с острым бронхиолитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности (ДН).

Материалы и методы. В условиях пульмонологического отделения Морозовской детской городской клинической больницы в 2021–2022 гг. были обследованы 56 пациентов в возрасте от 1 до 12 мес. с диагнозом «острый бронхиолит» с различной степенью ДН. Всем пациентам, помимо стандартных методов исследования (анамнез, физикальный осмотр, общий и биохимический анализ крови, оценка концентрации С-реактивного белка), выполнялось определение содержания в крови концентрации интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-4 (ИЛ-4) и витамина D.

Результаты. При средней концентрации витамина D менее 14,8 нг/мл количество перенесенных острых респираторных инфекций (ОРИ) составило более 3 эпизодов, а при показателе менее 21,5 нг/мл – 2 эпизода. Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 уменьшался с нарастанием степени ДН. Выявлена прямая умеренная связь между концентрацией витамина D и ИЛ-4 в крови ($r = 0,44$): при более высоком уровне витамина D отмечается повышение уровня ИЛ-4.

Заключение. У пациентов с острым бронхиолитом изменение концентрации цитокинов коррелирует со степенью ДН: снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-6 наблюдается при увеличении степени ДН. Пациенты с низкой концентрацией витамина D имеют более низкую резистентность к инфекциям верхних дыхательных путей, что, в свою очередь, повышает вероятность развития острого бронхиолита.

Ключевые слова: бронхиолит, витамин D, интерлейкины, цитокиновый профиль, дыхательная недостаточность, дети

Для цитирования: Анджель АЕ, Малахов АБ, Антонян ИА, Гутырчик ТА, Бережанский ПВ, Деева ЕВ. Цитокиновый профиль и концентрация витамина D у детей с острым бронхиолитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности. *Медицинский совет.* 2025;19(19):329–337. <https://doi.org/10.21518/ms2025-381>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cytokine profile and vitamin D concentration in children with acute bronchiolitis depending on respiratory distress severity

Andrey E. Andzhel¹, Alexander B. Malakhov^{1,2,3}, Inga A. Antonyan¹, inga_a48@mail.ru, Tatiana A. Gutyrchik¹, Pavel V. Berezhanskiy^{1,2,3,4}, Evgenia V. Deeva¹

¹ Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Introduction. Acute bronchiolitis is one of the most frequent manifestations of viral infection of early age, in particular in children under 1 year of age. The course of acute bronchiolitis is characterized by a marked variability of the clinical picture in the direction of aggravation in separate groups of patients.

Aim. To reveal the peculiarities of cytokine profile and vitamin D concentration in blood serum of children with acute bronchiolitis depending on respiratory distress (RD) severity.

Materials and methods. In the pulmonology department of the Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital in 2021–2022, 56 patients aged from 1 to 12 months with the diagnosis of acute bronchiolitis with different degrees of RD were examined. In addition to the standard methods of investigation (anamnesis, physical examination, general and biochemical blood tests, assessment of CRP concentration), all patients underwent determination of interleukin-6 (IL-6), interleukin-4 (IL-4) and vitamin D concentrations in blood.

Results. With a mean vitamin D concentration of less than 14.8 ng/mL, the number of acute respiratory infections (ARIs) suffered was more than 3 episodes, and with a value of less than 21.5 ng/mL, the number of ARI episodes was 2. The level of proinflammatory cytokine IL-6 and anti-inflammatory cytokine IL-4 decreased with increasing degree of RD. A direct moderate correlation between vitamin D and IL-4 concentration in blood ($r = 0.44$) was revealed, respectively, a higher level of vitamin D will result in a higher level of IL-4.

Conclusion. In patients with acute bronchiolitis, changes in cytokine concentrations correlate with the degree of respiratory failure: a decrease in IL-4 and IL-6 concentrations is observed with an increase in the degree of RD. Patients with low vitamin D concentration have lower resistance to upper respiratory tract infections.

Keywords: bronchiolitis, vitamin D, interleukins, cytokine profile, respiratory distress, children

For citation: Andzhel AE, Malakhov AB, Antonyan IA, Gutyrchik TA, Berezanskiy PV, Deeva EV. Cytokine profile and Vitamin D concentration in children with acute bronchiolitis depending on respiratory distress severity. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):329–337. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-381>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее часто встречающихся проявлений вирусной инфекции у детей раннего возраста, особенно в возрасте до 1 года, является острый бронхолит. Под острым бронхолитом понимают инфекционное воспалительное заболевание, как правило, вирусной этиологии, поражающее нижние дыхательные пути, а именно бронхи малого калибра и бронхиолы. В большинстве случаев возбудителями бронхолита оказываются респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и человеческий риновирус. Реже встречаются метапневмовирус, аденовирус, коронавирус, вирус гриппа А и В, вирус парагриппа, бокавирус, а также *Mycoplasma pneumoniae* (у детей до 1 года). Примерно у трети детей с тяжелым бронхолитом обнаруживается микст-инфекция. Бронхолит наиболее часто встречается у детей в возрасте до 9 мес. (90% случаев) [1].

Ежегодно в мире регистрируется 150 млн случаев бронхолита (11 заболевших на 100 детей грудного возраста), 7–13% из которых требуют стационарного лечения, а 1–3% – госпитализации в отделение интенсивной терапии [2].

В первые 2 года жизни 90% детей сталкиваются с РСВ, но только 20% заболевают острым бронхолитом, что, вероятно, обусловлено наличием предрасполагающих факторов [3].

Предрасполагающие факторы риска развития бронхолита:

- 1) наличие старших детей в семье;
- 2) возраст до 6 мес.;
- 3) рождение за ≤ 6 мес. до начала РСВ-сезона;
- 4) большая семья (≥ 4 человек);
- 5) грудное вскармливание ≤ 2 мес.;
- 6) посещение детского сада;
- 7) дети от многоплодной беременности [4–6].

Течение острого бронхолита характеризуется выраженной вариабельностью клинической картины в сторону утяжеления в отдельных группах пациентов. К факторам риска развития тяжелого течения бронхолита относят

недоношенность (< 35 нед. гестации), бронхолегочную дисплазию, другие хронические поражения респираторного тракта (например, врожденные пороки развития), гемодинамически значимые сердечно-сосудистые нарушения, иммунодефициты, возраст младше 3 мес., мужской пол, низкий социально-экономический уровень семьи, курение матери во время беременности, пассивное курение, респираторно-синцитиальную инфекцию, нейромышечные заболевания, генетические особенности [2, 7, 8].

Риск вторичной бактериальной инфекции при остром бронхолите очень низок, но в настоящее время часто отмечается необоснованное назначение антибактериальной терапии данной группе пациентов [9]. Перенесенный бронхолит сам по себе является фактором риска развития бронхиальной астмы в будущем, но одновременно с этим риск реализации бронхиальной астмы повышается и при приеме антибактериальных препаратов на 1-м году жизни. Показано, что каждый курс антибиотиков повышает относительный риск развития бронхиальной астмы на 15%, а все курсы – в 2 раза [10].

Патогенез острого бронхолита складывается из проявлений прямого цитотоксического действия вируса на эпителий дыхательных путей, преимущественно нижних, и развития Th1-воспалительного ответа [11, 12]. Клиническая картина характеризуется субфебрильной температурой и нарастающим кашлем на 3–5-й день течения острой респираторной вирусной инфекции, одышкой экспираторного характера, а у детей, рожденных до 35 нед. беременности, единственным проявлением может быть наличие апноэ [13]. При перкуссии выявляется мозаичность звука от легочного до коробочного, аускультативно выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы и/или крепитация над всей поверхностью легких, а также могут выслушиваться сухие свистящие хрипы [14].

Стандартные лабораторные методы оценки воспалительной активности при остром бронхолите являются несостоятельными и не рекомендованы в рутинной практике [15]. Оценка интерлейкинового профиля позволяет оценить активность иммунного ответа у детей с острым

бронхиолитом различной степени тяжести. Известно, что концентрация интерлейкинов-4 (ИЛ-4), -6 (ИЛ-6) и -18 (ИЛ-18) в крови коррелирует с характером течения болезни и степенью выраженности дыхательной недостаточности (ДН) [16].

Одним из немаловажных регуляторов цитокинов является витамин D. Рецепторы витамина D (VDR) обнаружены во многих тканях, в частности в клетках иммунной системы, и, соответственно, помимо регуляции кальциевого обмена и поддержания гомеостаза в организме, витамин D оказывает прямое влияние на реактивность организма. VDR экспрессируют макрофаги и дендритные клетки, принадлежащие к системе врожденного иммунитета, которые при стимуляции вырабатывают различные цитокины, регулирующие иммунный ответ как местно, так и на уровне организма в целом [17–19]. Под влиянием витамина D индуцируется синтез противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, ингибируется выработка провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 и ФНО α [20–22].

В настоящее время имеются разрозненные данные об экспрессии цитокинов в зависимости от степени ДН и сочетании клинико-лабораторных особенностей с концентрацией витамина D у детей при течении острого бронхиолита различной этиологии.

Цель исследования – выявить особенности цитокинового профиля и концентрации витамина D в сыворотке крови детей с острым бронхиолитом в зависимости от степени ДН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлены результаты исследования, проведенного в 2021–2022 гг. на базе пульмонологического отделения ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ» (главный врач – к.м.н. В.В. Горев). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» (протокол №175).

Были обследованы 56 пациентов в возрасте от 1 до 12 мес. с диагнозом «острый бронхиолит» с различной степенью ДН. Пациенты проживали на территории г. Москвы – 57% (n = 32) и Московской области – 43% (n = 24). **Критериями включения** в исследование являлись: возраст детей до 1 года, верифицированный диагноз «острый бронхиолит», наличие ДН. **Критериями исключения** являлись: возраст детей старше 12 мес., наличие генетических, нейромышечных и сердечно-сосудистых заболеваний, наличие сопутствующей патологии в клинически активной стадии (атопический дерматит, проявления аллергии к белкам коровьего молока). На всех включенных в исследование детей их законные представители оформили добровольное информированное согласие.

Диагноз «острый бронхиолит» является клиническим [23], и его верификация осуществлялась в соответствии с критериями, изложенными в клинических рекомендациях «Современные подходы к ведению детей с острым бронхиолитом» [24]. Степень ДН оценивалась по содержанию оксигемоглобина в артериальной крови и клиническим проявлениям (табл. 1).

● **Таблица 1.** Классификация дыхательной недостаточности по степени тяжести в зависимости от степени концентрации оксигемоглобина в крови у детей и критерии проведения оксигенотерапии

● **Table 1.** Severity classification of respiratory failure according to the degree of blood oxyhemoglobin concentration in children and criteria for oxygen therapy

Степень дыхательной недостаточности	PaO ₂ , мм рт. ст.	SpO ₂ , %	Оксигенотерапия
Норма	≥80	≥95	–
I	60–79	90–94	Не показана
II	40–59	75–89	Кислород через назальные канюли/маску
III	<40	<75	ИВЛ

Всем пациентам, отобраным для исследования, помимо стандартных методов исследования (анамнез, физикальный осмотр, общий и биохимический анализ крови, оценка концентрации С-реактивного белка (СРБ)), выполнялось определение содержания в крови концентрации ИЛ-6, ИЛ-4 и витамина D. В рутинной практике уровни интерлейкинов и витамина D не исследуются.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 17.0 (Санкт-Петербург, Россия) в среде Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

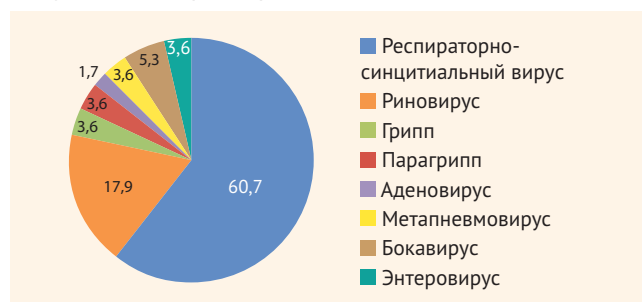
По результатам проведенного исследования установлено, что большинство пациентов – 43 человека (76,8%) – были госпитализированы в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» через службу скорой медицинской помощи, 13 пациентов (23,2%) обратились в приемный покой самостоятельно. Из всех пациентов, включенных в исследование (n = 56), 37 (66%) – мальчики и 19 (34%) – девочки. Из них 24 (42,8%) мальчика и 9 (16,1%) девочек поступили в возрасте до 6 мес., что соответствует международным данным, согласно которым мужской пол является одним из факторов риска развития и лабильного течения острого бронхиолита в раннем возрасте [25].

Основными жалобами со стороны родителей пациентов при поступлении были: одышка – у 47 (84%) детей, кашель – у 36 (64,3%), повышение температуры выше 37,5 °C – у 16 (28,6%) и до 37,5 °C – у 32 (57,2%), заложенность носа – у 34 (60,7%), вялость и снижение аппетита – у 21 (37,5%) ребенка. При госпитализации 37 (66,1%) детей нуждались в дополнительной дотации увлажненным подогретым кислородом (скорость потока 3–7 л в минуту) с помощью нагревателя медицинской среды «ИРИС» с температурой внешнего контура до 27,1 °C. При обращении 6 (10,7%) детей были госпитализированы в отделение реанимации с ДН степени III. В табл. 1 представлена классификация степеней ДН в зависимости от степени концентрации оксигемоглобина в крови и критерии проведения оксигенотерапии.

В ходе оценки анамнеза жизни выявлено, что 11 детей (19,6%) были рождены недоношенными и/или имели эпизоды применения ИВЛ в раннем неонатальном периоде, из них 7 (12,5%) мальчиков и 4 (7,1%) девочки. При оценке заболеваемости установлено, что в среднем каждый госпитализированный ребенок до настоящего случая заболевания перенес 2 эпизода острой респираторной инфекции (ОРИ). При этом, в зависимости от наличия факторов риска развития острого бронхита, пациенты были госпитализированы в разные возрастные периоды: дети, имеющие старших братьев и сестер, посещающих детских сад – 42 (75%) ребенка, были госпитализированы в более раннем возрасте – в среднем в $1,4 \pm 0,8$ мес.; дети от многоплодной беременности – 9 (16,1%) детей – в возрасте $2,2 \pm 0,5$ мес.; 34 (60,1%) ребенка, родившиеся в осенне-зимний период, – в возрасте $3,2 \pm 1,1$ мес.; при наличии отягощенного аллергоанамнеза по линии материи – у 26 (46,4%) детей и по линии отца – у 18 (32,1%) детей – госпитализация происходила в возрасте $3,6 \pm 1,1$ мес.; у 15 (26,8%) детей был отягощен собственный аллергоанамнез – возраст госпитализации составил $4,6 \pm 1,1$ мес.; при раннем переводе на искусственное вскармливание – 26 (46,4%) детей – $4,4 \pm 0,9$ мес.; при наличии курящих родителей: курение сигарет у родителей 9 (16,1%) детей, электронных сигарет/вейпов – у родителей 17 (30,4%) детей – госпитализация происходила в возрасте $4,9 \pm 0,7$ мес.

В ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» проводится традиционная диагностика и синдромальная ПЦР, которая позволяет в сжатые сроки установить этиологический агент и оперативно принять решение об оптимизации терапии и изоляции пациента. Полученные данные по этиологической распространенности совпадают с российскими и международными данными (рис. 1). Коинфекция была установлена у 10 (17,9%) детей. Риновирус чаще выявлялся у недоношенных детей с ИВЛ в анамнезе, а также у детей из семей, где родители курят – у 10 (17,9%) детей. У пациентов с отягощенным семейным и собственным аллергоанамнезом в 90% случаев верифицировался РСВ, а у детей, чьи родители курят, выявлялась коинфекция в 8,9% ($n = 5$) случаев. Известно, что риновирусный бронхит, отягощенный аллергоанамнезом и воздействием табачного дыма в раннем возрасте являются значимыми факторами риска развития бронхиальной астмы в течение 10 лет после перенесенного эпизода острого бронхита. В связи с этим данная группа детей должна быть под особым наблюдением у врачей-педиатров и пульмонологов [26].

- **Рисунок 1.** Этиологические агенты острого бронхита
● **Figure 1.** Etiological agents of acute bronchitis



Распределение пациентов по степени ДН на момент поступления было представлено следующим образом: 30,4% детей не имели признаков ДН, с явлениями ДН степени I госпитализированы 32,1% детей, ДН степени II и III наблюдалась у 26,8 и 10,7% детей соответственно.

У детей с более тяжелыми проявлениями ДН (степени II и III) этиологическими факторами чаще выступали риновирус, метапневмовирус и аденовирус. 2 пациента с верифицированным метапневмовирусом имели более длительный срок госпитализации – более 10 дней (средний срок госпитализации для всех пациентов составлял $6,1 \pm 1,6$ дня). Катаральный отит был выявлен у 24 детей с ДН степени II и III.

При поступлении всем пациентам проводился забор крови для определения концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и витамина D. При оценке уровня витамина D у детей с острым бронхитом было установлено, что среднее содержание витамина D составило $21,6 \pm 14,2$ нг/мл (95% ДИ: 6,4–36,8 нг/мл). Достоверно высокие показатели витамина D (выше 30 нг/мл) были выявлены у 6 детей, при этом все они имели ДН степени 0.

При оценке анамнеза жизни выявлено, что дети, которые перенесли 2 и более инфекции, имели среднее значение витамина D 15,6 нг/мл (95% ДИ: 10,2–21,0 нг/мл). При средней концентрации витамина D менее 14,8 нг/мл количество перенесенных ОРИ составило более 3 эпизодов, а при показателе менее 21,5 нг/мл – 2 перенесенных эпизода ОРИ. У детей со средней концентрацией витамина D более 25,7 нг/мл до настоящей госпитализации эпизодов ОРИ не отмечалось (табл. 2). Взаимосвязи между концентрацией витамина D и степенью ДН выявлено не было.

Таким образом, ОРИ чаще переносят дети со сниженным уровнем витамина D. Кроме того, данная группа детей чаще болеет бронхитом в более раннем возрасте – до 6 мес. жизни.

По результатам исследования было установлено, что уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 снижались по мере увеличения степени ДН, что представлено на рис. 2 и 3.

В ходе работы были выявлены некоторые незначительные отклонения в концентрации ИЛ-6 в зависимости от этиологического фактора, что представлено в табл. 3.

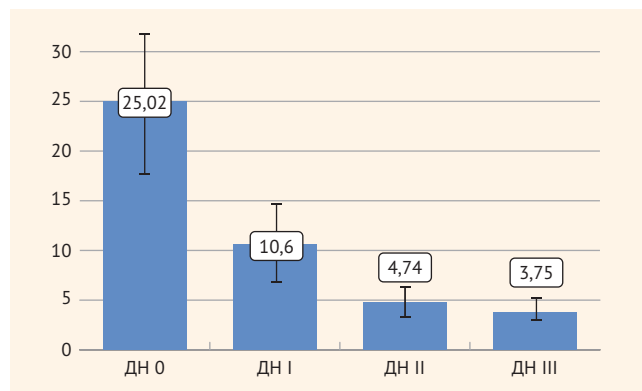
- **Таблица 2.** Соотношение средней концентрации витамина D с количеством перенесенных ранее острых респираторных инфекций

- **Table 2.** Relationship between mean vitamin D levels and the number of prior acute respiratory infections

Витамин D, нг/мл (средняя концентрация)	Количество перенесенных эпизодов острых респираторных инфекций до настоящей госпитализации
28,5	0
25,7	1
21,5	2
14,8	3
15,6	4

● **Рисунок 2.** Уровень ИЛ-6 у пациентов с острым бронхолитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности (значения указаны над столбиками, нг/мЛ)

● **Figure 2.** IL-6 levels in patients with acute bronchiolitis according to the severity of respiratory failure (values are indicated above the columns, ng/ml)



● **Таблица 3.** Концентрация ИЛ-6 в зависимости от этиологического агента

● **Table 3.** IL-6 levels according to the etiologic agent

Этиологический агент	Концентрация ИЛ-6, нг/мл
Респираторно-синцициальная инфекция	17,8 ± 2,7
Риновирус	22,4 ± 4,2
Бокавирус	24,45 ± 2,8

Отклонений в экспрессии ИЛ-4 в зависимости от этиологического фактора острого бронхолита обнаружено не было, что, скорее всего, связано с преимущественной выработкой ИЛ-4 тучными клетками, эозинофилами и базофилами. ИЛ-6, в свою очередь, в большем количестве синтезируется всеми классами иммунных клеток и, главное, эпителиальными клетками, которые напрямую поражаются вирусным агентом. Ввиду незначительного количества наблюдений по остальным этиологическим агентам достоверных результатов выявить не удалось.

При проведении исследования была выявлена прямая умеренная связь между концентрацией витамина D и уровнем ИЛ-4 в крови ($r = 0,44$). Соответственно, при более высоком уровне витамина D будет определяться более высокий уровень ИЛ-4. Также выявлена положительная корреляция между наличием отягощенного аллергоанамнеза и высоким уровнем ИЛ-4 ($r = 0,73$).

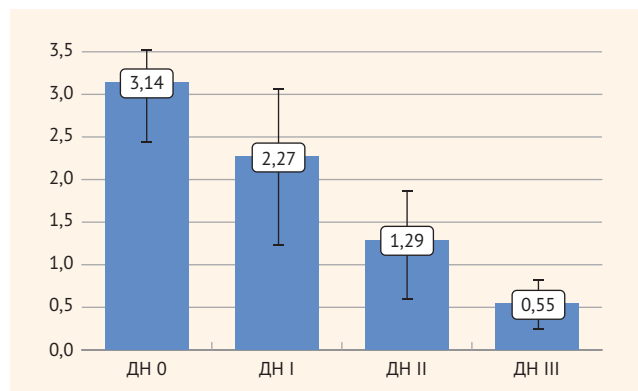
ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика острого бронхолита у детей до 1 года основывается на комплексе клинических проявлений [15]. Лечение направлено на купирование симптомов ДН, поддержание адекватной оксигенации с помощью увлажненного подогретого кислорода и гидратации [27].

Витамин D у детей до года обладает не только кальциемическим эффектом, но и активно участвует в регуляции местного врожденного иммунитета и усилении иммунной

● **Рисунок 3.** Уровень ИЛ-4 у пациентов с острым бронхолитом в зависимости от степени дыхательной недостаточности (значения указаны над столбиками, нг/мЛ)

● **Figure 3.** IL-4 levels in patients with acute bronchiolitis according to the severity of respiratory failure (values are indicated above the columns, ng/ml)



защиты слизистой оболочки с увеличением мукоцилиарного клиренса, что клинически проявляется увеличением резистентности к инфекционным агентам. Низкий уровень витамина D, раннее искусственное вскармливание, многоплодная беременность, курение родителей являются значимыми факторами риска развития бронхолита у детей.

По результатам исследования было установлено, что уровни провоспалительного цитокина ИЛ-6 и противовоспалительного цитокина ИЛ-4 снижались по мере увеличения степени ДН. Полученные данные частично совпадают с данными международных исследований [28, 29].

Результаты исследования позволяют предположить, что уровень ИЛ-4 при РСВ-бронхолите (реже – риновирусном бронхолите) у детей с отягощенным аллергоанамнезом играет важную роль в развитии минимального аллергического воспаления, преимущественно местного, что связано со сниженной местной резистентностью организма к инфекциям.

Современные положения не рекомендуют рутинное применение антибиотиков при остром бронхолите, за исключением случаев развития вторичной бактериальной пневмонии у детей, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и коинфекций, вызванных атипичной флорой [30]. В нашем исследовании наличие коинфекции было установлено в 17,9% случаев, при этом присоединение нозокомиальной инфекции установлено не было.

У пациентов с отягощенным аллергоанамнезом РСВ является основным этиологическим агентом. Данная группа пациентов чаще госпитализировалась в возрасте до 6 мес. с ДН степени 0–I и с выраженной гиперсекрецией слизи, что, возможно, изначально обусловлено Th2-направленностью иммунного ответа.

Учитывая ранний возраст, сложно определить специфичность преобладающего паттерна продукции цитокинов Th1/Th2 у всех детей с острым бронхолитом в зависимости от этиологического фактора. Однако, учитывая этиологию заболевания, наличие факторов риска острого бронхолита и семейный аллергоанамнез, возможно

выделить отдельные фенотипы бронхиолита, которые требуют дальнейшего наблюдения. Скорее всего, в силу возраста и наличия факторов риска (курение родителей, раннее искусственное вскармливание и др.) у детей имеется неполноценность Th1-звена иммунной системы, что проявляется доминированием Th2-ответа у пациентов с отягощенным аллергоанамнезом и, соответственно, отражается на особенностях клинической картины бронхиолита в данной группе.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Мальчик, 2 мес. жизни, поступил в пульмонологическое отделение Морозовской ДГКБ с жалобами на кашель, одышку, явления назофарингита. Из анамнеза известно, что 2 нед. назад ребенок перенес респираторную инфекцию с бронхообструкцией, получал ингаляционную бронхолитическую терапию и симптоматическую терапию амбулаторно, с положительной динамикой. Настоящее ухудшение самочувствия отмечено в течение последних 2 дней, когда появились жалобы на кашель, одышку. Повышения температуры тела не наблюдалось. Проводилась ингаляционная бронхолитическая терапия, которая не дала эффекта. Учитывая данные жалобы, госпитализирован в стационар по направлению службы скорой медицинской помощи.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я беременность – роды, ребенок 5 лет, в настоящее время переносит респираторную инфекцию; 2-я – текущая беременность, протекала в 1-м триместре с токсикозом, во 2-м и 3-м триместрах без особенностей). Роды вторые, естественные, на 40-й нед. беременности. Масса при рождении – 4 060 г, длина 53 – см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Период новорожденности без особенностей. Вакцинирован согласно национальному календарю. В 1-й мес. жизни ребенок перенес 2 эпизода ОРИ.

Аллергологический анамнез: с 1-го мес. жизни у ребенка проявления атопического дерматита. У матери – пищевая аллергия.

Бытовые условия: ребенок проживает с семьей из 4 человек в двухкомнатной квартире. Домашних животных нет. Имеется большое количество мягких игрушек, книги хранятся в открытом шкафу, присутствуют комнатные растения в горшках. Отец ребенка курит электронные сигареты.

При поступлении состояние ребенка было тяжелым вследствие ДН степени II. Не лихорадил. Находился на дополнительной дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 5 л в минуту, при этом SpO_2 составляла 97%. Кожные покровы бледно-розовые, при пальпации сухие, по всей поверхности тела элементы атопического дерматита. Перiorальный цианоз. Видимые слизистые чистые, бледно-розовые. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 58 в минуту. Экспираторная одышка. Дыхание через нос затруднено, слизистое отделяемое. При перкуссии легких отмечался коробочный звук. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание, равномерно проводимое по всей поверхности легких, сухие свистящие хрипы

и крепитация по всей поверхности легких. Тоны сердца ясные, ритмичные, отмечалась тахикардия до 159 ударов в минуту. Живот мягкий, доступен поверхностной и глубокой пальпации. Печень выступала на 1,5–2,0 см из-под края реберной дуги, селезенка не пальпировалась. Мочеиспускание самостоятельное. Моча желтая.

Результаты лабораторного и инструментального обследования:

- анализ мазка из носоглотки и ротоглотки на респираторные вирусы (метод ПЦР) – обнаружен РСВ;
- клинический анализ крови: гемоглобин – 119 г/л, эритроциты – $3,7 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $15,2 \times 10^9/л$, лимфоциты – $7,2 \times 10^9/л$, нейтрофилы – $2,8 \times 10^9/л$, тромбоциты – $569 \times 10^9/л$;
- кислотно-основное состояние крови (КОС): pH – 7,25, pCO_2 – 52,6 мм рт. ст., pO_2 – 63,3 мм рт. ст., лактат – 1,3 ммоль/л, BE – 3,8 ммоль/л;
- маркеры воспаления: СРБ – 10,9 мг/л, уровень ИЛ-4 – 1,8 нг/мл, ИЛ-6 – 7,3 нг/мл;
- исследование гормонов: концентрация витамина D в крови – 12,3 нг/мл;
- ИФА на атипичные инфекции: обнаружены IgM к *Mycoplasma pneumoniae*;
- рентгенография органов грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, легочные поля пневматизированы; корни легких скрыты тенью средостения; видимые синусы свободны (рис. 4).

Заключение: на основании клинической картины (кашель, ДН, одышка, явления ринита), данных физикального осмотра (коробочный перкуторный звук, сухие свистящие хрипы, крепитация), результатов проведенной лабораторной диагностики (обнаружение РСВ методом ПЦР-диагностики, выявление IgM к *Mycoplasma pneumoniae* при проведении ИФА) у ребенка диагностируется острый бронхиолит, вызванный РСВ и *Mycoplasma pneumoniae*.

Проводимое лечение:

- дополнительная дотация кислорода через лицевую маску со скоростью 4–5 л в минуту;

● **Рисунок 4.** Рентгенограмма органов грудной клетки при поступлении

● **Figure 4.** Admission chest X-ray



- **Рисунок 5.** Рентгенограмма органов грудной клетки в условиях ОРИТ: неоднородное затемнение верхних отделов правого легкого с ателектатическим компонентом
- **Figure 5.** Chest X-ray in critical care settings: a heterogeneous shadow with an atelectatic component on the upper right lobe



- ингаляционная терапия через небулайзер: 2,0 мл 3% гипертонического раствора – 2 раза в день; ипратропия бромид + фенотерол (по каплям) + 2,0 мл 0,9% натрия хлорида – 3 раза в день;
- симптоматическая терапия: увлажнение полости носа изотоническими растворами;
- антибактериальная терапия: азитромицин 10 мг/кг в сутки в течение 5 дней.

Несмотря на проводимую терапию, на 2-е сут. пребывания в стационаре у ребенка отмечено ухудшение состояния за счет нарастания проявлений ДН: усиление экспираторной одышки с участием вспомогательной мускулатуры, учащение ЧДД до 74 в минуту, сжижение SpO_2 до 90% на дополнительной дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 6 л в минуту. При исследовании КОС выявлен респираторный ацидоз. Ребенок переведен в ОРИТ.

При поступлении состояние ребенка тяжелое за счет ДН. Начата высокопоточная назальная оксигенация. Ранее назначенная терапия продолжена.

При проведении лабораторной диагностики в динамике нарастания маркеров воспаления не наблюдалось. Проведена повторная рентгенография органов грудной клетки, по результатам которой выявлена отрицательная динамика в виде появления неоднородного затемнения верхних отделов правого легкого с ателектатическим компонентом (рис. 5).

В ОРИТ ребенок находился в течение 4 дней. На фоне проводимой комплексной терапии состояние ребенка улучшилось: ДН с регрессом, одышка купирована, КОС компенсировано. Ребенок переведен на дополнительную дотацию кислорода через лицевую маску со скоростью 2 л в минуту, SpO_2 – 99%. При проведении аускультации легких отмечалась уменьшение количества сухих свистящих хрипов и крепитации. В связи со стабилизацией состояния ребенок был переведен в пульмонологическое отделение.

При поступлении в пульмонологическое отделение состояние ребенка – средней степени тяжести, стабильное. SpO_2 при дополнительной дотации кислорода через лицевую маску со скоростью 3 л в минуту составляла 99%. Ребенок стал активнее. Кожные покровы бледно-розовые, при пальпации сухие, по всей поверхности тела элементы атопического дерматита. Микроциркуляторных нарушений и акроцианоза нет. Дыхание через нос свободное. ЧДД – 36–38 в минуту. Кашель влажный, одышки нет. При перкуссии легких отмечался коробочный звук. Аускультативно в легких выслушивалось жесткое дыхание, равномерно проводимое по всей поверхности легких, единичные сухие свистящие хрипы и крепитация по всех поверхности легких. Частота сердечных сокращений – 136 ударов в минуту. Со стороны других систем органов патологий не отмечалось.

За время пребывания в пульмонологическом отделении состояние ребенка улучшилось, отмечена положительная динамика:

- проявления ДН и респираторные симптомы купированы, бронхообструкция устранена; на 8-е сут. пребывания в стационаре ребенок дышал самостоятельно, SpO_2 составляла 98%;
- маркеры воспаления со снижением (СРБ – 1,2 мг/л);
- рентгенография органов грудной клетки: положительная динамика за счет расправления ателектаза.

На 12-е сут. пребывания в стационаре ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача-пульмонолога, врача – аллерголога-иммунолога.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность тяжелого течения острого бронхиолита у ребенка. Представленный нами пациент имел факторы риска (наличие старшего ребенка в семье, возраст младше 3 мес., мужской пол, пассивное курение), способствующие тяжелому течению заболевания.

Также в данном случае обращает на себя внимание сниженная резистентность пациента к ОРВИ (2 случая за 2 мес. жизни и настоящее заболевание) и снижение концентрации витамина D в крови (12,3 нг/мл). Микст-инфекция с большей вероятностью способствует более тяжелому течению заболевания (обнаружение РСВ методом ПЦР-диагностики, выявление IgM к *Mycoplasma pneumoniae* при проведении ИФА). Известно, что острый бронхиолит, отягощенный аллергоанамнезом и воздействием табачного дыма в раннем возрасте являются значимыми факторами риска развития бронхиальной астмы в течение ближайших 10 лет. В связи с этим ребенок был направлен на амбулаторное наблюдение к пульмонологу и аллергологу-иммунологу как пациент из группы риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с острым бронхиолитом изменение концентрации цитокинов коррелирует со степенью ДН: снижение концентрации ИЛ-4 и ИЛ-6 наблюдается при увеличении степени ДН. Пациенты с низкой

концентрацией витамина D имеют более низкую резистентность к инфекциям верхних дыхательных путей, что, в свою очередь, повышает вероятность развития острого бронхолита.

Выявленные изменения концентраций ИЛ-4 и ИЛ-6, а также витамина D могут использоваться в практическом

здравоохранении в качестве биомаркеров резистентности организма и для краткосрочного/среднесрочного прогнозирования тяжести ДН при остром бронхолите.



Поступила / Received 18.02.2025

Поступила после рецензирования / Revised 18.08.2025

Принята в печать / Accepted 29.08.2025

Список литературы / References

- Чучалин АГ, Геппе НА, Розина НН, Волков ИК, Мизерницкий ЮЛ, Артамонов РГ и др. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2010;89(4):6–15. Режим доступа: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf. Chuchalin AG, Geppe NA, Rozinova NN, Volkov IK, Mizernitskiy YuL, Artamonov RG et al. Modern classification of clinical forms of bronchopulmonary diseases in children. *Pediatrya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2010;89(4):6–15. (In Russ.) Available at: https://pediatrjournal.ru/files/upload/mags/306/2010_4_2687.pdf.
- Ghazaly M, Nadel S. Characteristics of children admitted to intensive care with acute bronchiolitis. *Eur J Pediatr*. 2018;177(6):913–920. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3138-6>.
- Janssen R, Bont L, Siezen CL, Hodemaekers HM, Ermers MJ, Doornbos G et al. Genetic susceptibility to respiratory syncytial virus bronchiolitis is predominantly associated with innate immune genes. *J Infect Dis*. 2007;196(6):826–834. <https://doi.org/10.1086/520886>.
- Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33–35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):815–820. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000136869.21397.6b>.
- Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(9):806–814. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000137568.71589.bd>.
- Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EA, Jensen H, Nielsen J, Benn CS, Aaby P. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*. 2006;118(5):1360–1368. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0907>.
- Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2014;134(5):e1474–e1502. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2742>.
- Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2011;12(1):5. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-5>.
- Малахов АБ, Бережанский ПВ, Власова АВ, Шубина ЮФ, Гутырчик ТА, Анджель АЕ и др. Опыт использования синдромальных подходов к диагностике респираторных инфекций. *Вопросы практической педиатрии*. 2023;18(5):27–33. <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-5-27-33>. Malakhov AB, Berezhanskiy PV, Vlasova AV, Shubina YuF, Gutyrchik TA, Andzhel AE et al. Experience of using syndromic approaches to the diagnosis of respiratory infections. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(5):27–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.20953/1817-7646-2023-5-27-33>.
- Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):310–318. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq400>.
- Kabra SK, Ghai OP. Respiratory disorders. In: Ghai OP, Gupta P, Paul VK (eds.). *Ghai Essentials Pediatrics*. 6th ed. New Delhi: CBS Publishers and Distributors; 2004. pp. 352–354.
- Делягин ВМ. Острый бронхолит у детей. *Медицинский совет*. 2013;(1):64–68. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/860>. Delyagin VM. Acute bronchiolitis in children. *Meditinskiy Sovet*. 2013;(1):64–68. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/860>.
- Xu Q, Shen L, Lu M, Ran S, Jiang W, Hua J, Li L. Establishment and validation of a prediction model for apnea on bronchiolitis. *Front Pediatr*. 2024;12:1397750. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1397750>.
- Малахов АБ, Анджель АЕ, Озерская ИВ, Коваленко ИВ, Горев ВВ, Колосова НГ, Соколина ИА. Современные подходы к диагностике и лечению острого бронхолита у детей раннего возраста. *Лечебное дело*. 2020;(4):54–59. <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12271>. Malakhov AB, Andzhel AE, Ozerskaya IV, Kovalenko IV, Gorev VV, Kolosova NG, Sokolina IA. Modern approaches to diagnosis and treatment of acute bronchiolitis in young children. *Lechebnoe Delo*. 2020;(4):54–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2071-5315-2020-12271>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Давыдова ИВ, Бакрадзе МД, Вишнёва ЕА и др. Острый бронхолит у детей. Современные подходы к диагностике и терапии. *Педиатрическая фармакология*. 2015;12(4):441–446. <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1426>. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatchenko VK, Davydova IV, Bakradze MD, Vishnyova EA et al. Acute Bronchiolitis in Children. Current Approaches to Diagnosis and Therapy. *Pediatric Pharmacology*. 2015;12(4):441–446. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v12i4.1426>.
- Малахов АБ, Анджель АЕ, Бережанский ПВ, Елагина ВИ, Горев ВВ, Горбунов АВ, Седова АЮ. Интерлейкиновый профиль у детей с острым бронхолитом (предварительные данные). *Доктор.Ру*. 2021;20(10):12–17. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17>. Malakhov AB, Andzhel AE, Berezhanskiy PV, Elagina VI, Gorev VV, Gorbunov AV, Sedova AYU. Interleukin Profile in Children with Acute Bronchiolitis (Raw Data). *Doctor.Ru*. 2021;20(10):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-10-12-17>.
- Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021;11(11):1624. <https://doi.org/10.3390/biom11111624>.
- Wimalawansa SJ. Infections and Autoimmunity – The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(17):3842. <https://doi.org/10.3390/nu15173842>.
- Martens PJ, Gysemans C, Verstuyf A, Mathieu AC. Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*. 2020;12(5):1248. <https://doi.org/10.3390/nu12051248>.
- Xu Y, Baylink DJ, Chen CS, Reeves ME, Xiao J, Lacy C et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med*. 2020;18(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02488-5>.
- Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients*. 2020;12(5):1233. <https://doi.org/10.3390/nu12051233>.
- Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23(2):265–277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>.
- Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C et al. UPDATE – 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>.
- Баранов АА, Намазова-Баранова ЛС, Таточенко ВК, Давыдова ИВ, Бакрадзе МД, Куличенко ТВ и др. Современные подходы к ведению детей с острым бронхолитом. *Педиатрическая фармакология*. 2019;16(6):339–348. <https://doi.org/10.15690/pf.v16i6.2071>. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Tatchenko VK, Davydova IV, Bakradze MD, Kulichenko TV et al. Modern Approaches in Management of Children with Acute Bronchiolitis. *Pediatric Pharmacology*. 2019;16(6):339–348. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v16i6.2071>.
- Paluch L. Identifying and managing bronchiolitis. *JAAPA*. 2020;33(9):12–15. <https://doi.org/10.1097/01JAA.0000694944.22382.39>.
- Törmänen S, Lauhkonen E, Riikonen R, Koponen P, Huhtala H, Helminen M et al. Risk factors for asthma after infant bronchiolitis. *Allergy*. 2018;73(4):916–922. <https://doi.org/10.1111/all.13347>.
- Caffrey Osvald E, Clarke JR. NICE clinical guideline: bronchiolitis in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2016;101(1):46–48. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-309156>.
- Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A, van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT et al. Peripheral blood cytokine responses and disease severity in respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur Respir J*. 1999;14(1):144–149. Available at: <https://publications.ersnet.org/content/erj/14/1/144>.
- Emam AA, Shehab MMM, Allah MAN, Elkoumi MA, Abdelaal NM, Mosabab AAA et al. Interleukin-4 -590C/T gene polymorphism in Egyptian children with acute lower respiratory infection: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(3):297–302. <https://doi.org/10.1002/ppul.24235>.
- Spurling GK, Doust J, Del Mar CB, Eriksson L. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(6):CD005189. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005189.pub3>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Е. Анджел, А.Б. Малахов

Концепция и дизайн исследования – А.Е. Анджел, А.Б. Малахов

Написание текста – И.А. Антонян, П.В. Бережанский

Сбор и обработка материала – А.Е. Анджел, Т.А. Гутырчик, П.В. Бережанский, Е.В. Деева

Обзор литературы – А.Е. Анджел, И.А. Антонян

Анализ материала – И.А. Антонян, Т.А. Гутырчик, П.В. Бережанский

Статистическая обработка – И.А. Антонян, Т.А. Гутырчик, П.В. Бережанский

Редактирование – А.Б. Малахов, Т.А. Гутырчик, П.В. Бережанский

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Е. Анджел, А.Б. Малахов

Contribution of authors:

Concept of the article – **Andrey E. Andzhel, Alexander B. Malakhov**

Study concept and design – **Andrey E. Andzhel, Alexander B. Malakhov**

Text development – **Inga A. Antonyan, Pavel V. Berezanskiy**

Collection and processing of material – **Andrey E. Andzhel, Tatiana A. Gutyrchik, Pavel V. Berezanskiy, Evgenia V. Deeva**

Literature review – **Andrey E. Andzhel, Inga A. Antonyan**

Material analysis – **Inga A. Antonyan, Tatiana A. Gutyrchik, Pavel V. Berezanskiy**

Statistical processing – **Inga A. Antonyan, Tatiana A. Gutyrchik, Pavel V. Berezanskiy**

Editing – **Alexander B. Malakhov, Tatiana A. Gutyrchik, Pavel V. Berezanskiy**

Approval of the final version of the article – **Andrey E. Andzhel, Alexander B. Malakhov**

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:

Анджел Андрей Евгеньевич, заместитель главного врача по медицинской части, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>; AAndjel@morozdgb.ru

Малахов Александр Борисович, д.м.н., профессор 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; главный внештатный детский специалист-пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы и Минздрава Московской области; руководитель отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; врач-пульмонолог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; alexis4591m@mail.ru

Антонян Инга Арамовна, врач-ординатор, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; <https://orcid.org/0009-0007-7047-2483>; inga_a48@mail.ru

Гутырчик Татьяна Александровна, врач-пульмонолог, врач-педиатр, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>; tanya_2904@list.ru

Бережанский Павел Вячеславович, д.м.н., профессор 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; врач-пульмонолог, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; старший научный сотрудник отдела педиатрии, Научно-исследовательский клинический институт детства; 115093, Россия, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 62; ассистент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и адаптологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>; p.berezanskiy@mail.ru

Деева Евгения Викторовна, к.м.н., заведующая пульмонологическим отделением, Морозовская детская городская клиническая больница; 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; <https://orcid.org/0000-0002-0352-2563>; evgenia.v.deeva@gmail.com

Information about the authors:

Andrey E. Andzhel, Deputy Chief Physician, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1287-3039>; AAndjel@morozdgb.ru

Alexander B. Malakhov, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Chief Freelance Pediatric Specialist-Pulmonologist of the Department of Health of Moscow and the Ministry of Health of the Moscow Region; Head of the Pediatrics Department, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Pulmonologist, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2686-8284>; alexis4591m@mail.ru

Inga A. Antonyan, Resident, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-7047-2483>; inga_a48@mail.ru

Tatiana A. Gutyrchik, Pulmonologist, Pediatrician, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; <https://orcid.org/0000-0002-8421-1694>; tanya_2904@list.ru

Pavel V. Berezanskiy, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Children's Diseases, Clinical Institute of Child Health named after N.F. Filatov, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Pulmonologist, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; Senior Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 115093, Russia; Assistant of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Adaptology, Faculty of Continuing Medical Education of the Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6, Miklukho-Maklai St., Moscow, 117198, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5235-5303>; p.berezanskiy@mail.ru

Evgenia V. Deeva, Cand. Sci. (Med.), Head of the Pulmonology Department, Morozovsky Municipal Children Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninsky Lane, Moscow, 119049, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0352-2563>; evgenia.v.deeva@gmail.com

Клинический случай перикардита у ребенка после хирургической коррекции врожденного порока сердца

А.А. Антонова^{1✉}, fduecn-2010@mail.ru, Г.Р. Сагитова¹, Л.П. Макухина², Г.А. Яманова¹, Ж.К. Уктамов¹, С.А. Магомедова¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

² Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414057, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 119

Резюме

Хирургическая коррекция врожденных пороков сердца (ВПС) является важным этапом на пути выздоровления ребенка, но после выписки из стационара сохраняется опасность развития ряда послеоперационных осложнений, требующих своевременной диагностики, проведения многокомпонентной терапии, а иногда и повторного хирургического вмешательства. В статье продемонстрировано клиническое наблюдение перикардита у ребенка после хирургической коррекции ВПС. В 5-месячном возрасте у ребенка по данным эхокардиографии выявлена патология «Врожденный порок сердца: дефект межпредсердной перегородки вторичный. Сердечная недостаточность 1 Б ст.». Ребенку в возрасте 9 мес. была проведена пластика дефекта межпредсердной перегородки. После выписки из кардиохирургического стационара для проведения второго этапа медицинской реабилитации ребенок был переведен в педиатрическое отделение ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой». В условиях стационара, помимо регулярного клинического осмотра, выполнения клинических и биохимических анализов, проводилась электрокардиография, эхокардиография с доплерокардиографией, рентгенологическое исследование. Несмотря на оказываемую в полном объеме медицинскую помощь, у ребенка стали появляться признаки развития осложнений после коррекции ВПС. По данным анализа крови верифицированы маркеры воспаления, а именно лейкоцитоз, ускорение СОЭ и увеличение СРБ. На эхокардиографии выявлена жидкость в перикардальном пространстве. На фоне проводимой терапии получен положительный эффект, подтверждаемый данными Эхо-КГ – сепарация листков перикарда до 2 мм. Наблюдение в условиях стационара позволило своевременно диагностировать и провести лечение послеоперационных осложнений. Таким образом, врачам многих специальностей необходимо помнить о рисках развития ряда послеоперационных осложнений после кардиохирургических вмешательств и своевременно назначать пациентам диагностические мероприятия для верификации диагноза, учитывая этапность развития перикардита.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, перикардит, послеоперационные осложнения, ребенок, клинический случай

Для цитирования: Антонова АА, Сагитова ГР, Макухина ЛП, Яманова ГА, Уктамов ЖК, Магомедова СА. Клинический случай перикардита у ребенка после хирургической коррекции врожденного порока сердца. *Медицинский совет*. 2025;19(19):338–343. <https://doi.org/10.21518/ms2025-317>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of pericarditis in a child after surgical correction of congenital heart defect

Alyona A. Antonova^{1✉}, fduecn-2010@mail.ru, Gulnara R. Sagitova¹, Liya P. Makukhina², Galina A. Yamanova¹, Zhasurbek K. Uktamov¹, Sabina A. Magomedova¹

¹ Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia

² Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital; 119, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414057, Russia

Abstract

Surgical correction of congenital heart defects (CHD) is an important step in the child's recovery, but after discharge from the hospital, there remains a risk of developing a number of postoperative complications that require timely diagnosis, multicomponent therapy, and sometimes repeated surgery. The article demonstrates a clinical observation of pericarditis in a child after surgical correction of a congenital heart defect. At the age of five months, the child was diagnosed with the following pathology according to echocardiography: Congenital heart defect: Secondary atrial septal defect. HF 1B st. At the age of 9 months, the child underwent plastic surgery of the atrial septal defect. After discharge from the cardiac surgery hospital, the child was transferred to the pediatric department of the State Budgetary Healthcare Institution of the Arkhangelsk Region "Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva". In a hospital setting, in addition to a regular clinical examination, clinical and biochemical tests, electrocardiography, echocardiography with Doppler cardiography, and X-ray examination were performed. Despite the full range of medical care provided, the child began to show signs of complications after the correction of congenital heart disease. According to the blood test, inflammation markers were verified, namely, leukocytosis, increased ESR and increased CRP. Echocardiography revealed fluid in the pericardial space. Against the background of the therapy, a positive effect was obtained, confirmed by EchoCG data – separation of pericardial leaflets up to 2 mm. Observation

in a hospital setting allowed for timely diagnosis and treatment of postoperative complications. Thus, physicians of many specialties need to be aware of the risks of developing a number of postoperative complications after cardiac surgery and promptly prescribe diagnostic measures to patients to verify the diagnosis, taking into account the stages of pericarditis development.

Keywords: congenital heart disease, pericarditis, postoperative complications, child, clinical case

For citation: Antonova AA, Sagitova GR, Makukhina LP, Yamanova GA, Uktamov ZhK, Magomedova SA. Clinical case of pericarditis in a child after surgical correction of congenital heart disease. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(19):338–343. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-317>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная патология является актуальной проблемой современной медицины. Такая тенденция обусловлена ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний во всех возрастных группах. В структуре этой патологии лидирующее место занимают врожденные пороки сердца (ВПС) [1–5].

Распространенность ВПС колеблется в пределах от 2–4 до 8–14 случаев на 1000 детей. Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) составляет 7,1–8,7% от всех ВПС. Заболеваемость ДМПП колеблется от 0,317 до 0,941 случая на 1000 живорожденных детей в зависимости от популяции, методов диагностики и времени эпидемиологических исследований. У 30–50% детей с ВПС ДМПП является частью порока [5].

Несмотря на успехи в детской кардиохирургии, доля детей, умерших от ВПС, в группе всех причин по Российской Федерации в течение последних лет составляет около 10%.

Ежегодно проводится около 16 тыс. операций по поводу ВПС у детей, из них 63–73% случаев с использованием искусственного кровообращения (ИК) [6].

Хирургическое вмешательство при лечении ВПС является ключевым шагом на пути выздоровления ребенка¹ [7–10]. При отсутствии осложнений на 7–10-е сут. ребенок выписывается из кардиохирургического стационара. Тем не менее, в дальнейшем возможно развитие послеоперационных осложнений, требующих своевременной диагностики и назначения многокомпонентной терапии [11].

По данным разных исследований, после коррекции ВПС наиболее часто наблюдаются экссудативные перикардиты, частота которых составляет 9–50%; нарушения ритма сердца – в 6,7–8,8% случаев, осложнения со стороны бронхолегочной системы – 9% пациентов [12–15].

Диагностика перикардита, как правило, представляет собой значительные трудности, однако, внедрение в практику эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования значительно улучшило ситуацию. В то же время, определение этиологии перикардита после его клинического выявления и установления диагноза до сих пор является сложной задачей как у взрослых, так и у детей, особенно в тех случаях, когда перикардит является единственным проявлением основного заболевания [16].

Представляем клинический случай перикардита у ребенка после хирургической коррекции ВПС.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Ребенок К., 23.11.2023 г.р., родился от 2-й беременности, 2-х срочных родов на 39-й нед. гестации. Настоящая 2-я беременность протекала на фоне табакокурения, диффузной струмы, хронического пиелонефрита, хронической артериальной гипертензии, анемии, острой респираторной инфекции в первый триместр беременности.

Мальчик родился с весом 2530 г, ростом 48 см, окружностью головы 34 см. Оценка по шкале Апгар составляла 8/7 баллов. При осмотре абсолютно короткая пуповина. У родильницы умеренная эклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии. У ребенка признаки хронической гипоксии, а также симптомы задержки внутриутробного развития по гипотрофическому типу. На 6-е сут. жизни в удовлетворительном состоянии ребенок был выписан. Мальчик находился на искусственном вскармливании с первых суток, прикорм вводился по возрасту. Проведение профилактических прививок осуществлялось по индивидуальному плану.

Из перенесенных заболеваний в анамнезе отмечены острые респираторные инфекции, бронхит, перенес правостороннюю полисегментарную пневмонию, дерматит, конъюнктивит и дакриоцистит новорожденного, паховая грыжа справа, железодефицитная анемия легкой степени, фурункулез.

В 5-месячном возрасте у ребенка по данным ЭхоКГ выявлен ВПС: «Дефект межпредсердной перегородки». По этому поводу был консультирован в ФЦССХ г. Астрахани, было рекомендовано плановое оперативное лечение.

С 10.09.2024 по 17.09.2024 ребенок находился на лечении в ФЦССХ с диагнозом «Врожденный порок сердца. Дефект межпредсердной перегородки вторичный. Сердечная недостаточность (СН) 1 Б ст.». Спустя 2 дня была проведена пластика дефекта межпредсердной перегородки. После выписки из кардиохирургического стационара для проведения второго этапа медицинской реабилитации ребенок был переведен в педиатрическое отделение ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой».

На момент поступления в стационар состояние ребенка расценивалось как среднетяжелое. Объективный статус: масса тела 5 кг, рост 63 см. Долженствующая масса, исходя из роста, – 7100 г, долженствующий вес – 8480 г, рост 68,5 см. Дефицит массы тела составил 29%. Температура тела 36,6 °С. Кожные покровы чистые, бледные, легкая венозная сеть на височных и грудной областях. По передней

¹ Пнджоян АА. Комплексная медицинская реабилитация детей первого года жизни после коррекции врожденных пороков сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 28.03.2023. Ессентуки; 2023. (In Russ.) Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=59955419>.

стенке грудной клетки определяется операционный шов после стернотомии, без признаков воспаления. В области правой подключичной ямки точечный след от подключичного катетера, без признаков воспаления. Видимые слизистые оболочки розового цвета, достаточной влажности, чистые. Подкожно-жировой слой истончен равномерно по всему телу, отеков нет. Периферические лимфоузлы задние шейные, подчелюстные, паховые увеличены до 1,0 см, эластичные, подвижные, не спаяны между собой и окружающими тканями, кожа над ними не изменена. На осмотр ребенок реагирует плачем, плач глухой, не звонкий, взгляд фиксирует, голову держит непродолжительно, тонус в ногах снижен, в руках удовлетворительный, держит предметы уверенно, переворачивается с живота на спину. Очаговых и менингеальных симптомов нет. Большой родничок 2,5 x 2,5 см, нормотоничен. Окружность головы скафоцефалическая, грудная клетка симметричная, деформаций нет, движение в суставах в полном объеме, кожа над ними не изменена. Носовое дыхание свободное, отделяемого из носа нет. Зев чист, не гиперемирован, миндалины не увеличены, отека, налета нет. Дыхание шумное, стридорозное, без участия вспомогательной мускулатуры. Перкуторный звук легочный, ясный. Аускультативно в легких дыхание жесткое, грубые звуковые шумы от стридора. ЧДД 36 в мин, сатурация 98%. Ушные раковины развиты, при отоскопии без острой патологии. Область сердца не выбухает. Верхушечный толчок в 4-м межреберье слева от грудины. Границы относительной сердечной тупости: правая – по парастеральной линии, верхняя – 2-е межреберье слева, левая – + 2,0 см от левой срединно-ключичной линии. Тоны сердца громкие, ритм правильный, выслушивался систолический шум над всеми точками аускультации сердца. ЧСС 148 уд. в мин, АД на руках 80/50 мм рт.ст. Аппетит сохранен, язык влажный, чистый. В ротовой полости 4 зуба на верхней челюсти (центральные и боковые резцы), на нижней челюсти 2 зуба (центральные резцы). Живот при пальпации мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Печень +1,5 см из-под края реберной дуги, край ее острый, поверхность гладкая. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный, без патологических примесей. Мочеполовая система развита по мужскому типу правильно. Почки не пальпируются. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

В педиатрическом отделении проведен комплекс исследований.

При ультразвуковом исследовании головного мозга, почек: патологии не выявлено.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружили признаки увеличения хвоста поджелудочной железы.

При ультразвуковом исследовании яичек были выявлены признаки двустороннего крипторхизма.

При нативной мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) гортани мягких тканей шеи: КТ-данных по поводу патологических изменений со стороны гортани и мягких тканей шеи не получены.

Спустя 18 дней после операции по данным ЭХО-КГ выявлено: ДМПП закрыт герметично. Незначительная дилатация полости правого желудочка (ПЖ). Гипертрофия

миокарда ПЖ (ГМПЖ). Гипоэхогенная зона с сепарацией листков перикарда за свободной стенкой ПЖ – в диастолу 1,41 мм, в систолу – 3,94 мм, в области правой АВ – борозды в диастолу – 4,86 мм, в систолу – 8,6 мм, в области верхушки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу – 3,1 мм, в систолу – 6,4 мм. Малые аномалии развития сердца (МАРС). Эктопически расположенная (диагональная) хорда в полости ЛЖ. Дилатация аорты на уровне синусов Вальсальвы (+2,2 Z-score), ствола легочной артерии (+3,68 Z-score). Умеренная пульмональная регургитация I–II степени (vena contracta = 3,2 мм). Остальные размеры полостей, толщина стенок соответствуют площади поверхности тела (ППТ). Систолическая функция ЛЖ усилена (на фоне беспокойства). ФВ = 48% (по Teicholz). МР – 0–I степени, ТР – I степени, эксцентричная, под переднюю створку, удлинение хордальной нити передней створки ТК. Кровоток в брюшной аорте магистральной $V_{\text{Dao}} = 0,60$ м/с, $PG_{\text{Dao}} = 1,46$ мм рт.ст. СДЛА = 11 мм рт.ст.

Спустя 20 дней после операции ребенку была проведена электрокардиография, по данным которой выявлена слабовыраженная синусовая аритмия с ЧСС 143–150 уд. в мин, умеренная тахикардия (ср. ЧСС = 145 уд. в мин). ЭОС отклонена резко вправо. Неполная блокада правой ножки п. Гиса. Признаки гипертрофии ПЖ с нарушением процессов реполяризации миокарда.

Спустя 26 дней после операции по данным ЭХО-КГ: гипоэхогенная зона с сепарацией листков перикарда за свободной стенкой ПЖ – в диастолу 2,0 мм, в систолу – 5,0 мм, в области правой АВ – борозды в диастолу – 5,0 мм, в систолу – 12 мм, в области верхушки ЛЖ в диастолу – 3,0 мм, в систолу – 10,0 мм, за боковой стенкой ЛЖ незначительная сепарация листков перикарда в диастолу 2,0 мм, в систолу – 3,0 мм; выраженная дыхательная вариабельность скорости кровотока на ТК (по сравнению с ЭХО-КГ от 30.09.2024 – отрицательная динамика).

Спустя 1 мес. 3 дня после операции по данным ЭХО-КГ: неоднородная, преимущественно гипоэхогенная зона с множественными перемычками (вероятно, нити фибрина) за свободной стенкой ПЖ – в диастолу 6,0 мм, в систолу – 10 мм, в области правой АВ – борозды в диастолу – 10 мм, в систолу – 12 мм, в области верхушки ЛЖ в диастолу – 7,0 мм, в систолу – 9,0 мм, за боковой стенкой ЛЖ незначительная сепарация листков перикарда в диастолу 2,0 мм, в систолу – 3,0 мм; сохраняется выраженная дыхательная вариабельность скорости кровотока на ТК.

В связи с выявленными изменениями ребенок был консультирован детским кардиологом. Высказано предположение о вялотекущем воспалительном процессе в перикарде. Лечение было скорректировано путем добавления диуретиков (гипотиазид 1 мг/кг/сут в 2 приема). Контроль ЭХО-КГ был назначен через 5–7 дней.

Спустя 1 мес. 9 дней по данным МСКТ органов грудной клетки признаков очаговой и инфильтративной патологии не выявлено. Отмечены КТ-признаки бронхолегочной дисплазии (множественные фиброзные тяжи S1, S2, S6 правого легкого, в S 1-2, S6, S9 левого легкого). СПО – стернотомия.

Через неделю в динамике проведена ЭХО-КГ, по данным которой сократимость ЛЖ не нарушена. Сократимость ПЖ в норме. ГМПЖ. Расширение ствола легочной артерии. Камеры сердца не расширены. Митральная регургитация 0–I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Расчетное систолическое давление в ПЖ 29 мм рт. ст. Максимальный градиент на дуге Ао 5,14 мм рт.ст. В перикарде за ПЖ неоднородная жидкость до 3 мм. Выраженная дыхательная вариабельность кровотока на ТК. Не исключался перимембранозный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) 1 мм.

Проведена электроэнцефалография, данные свидетельствовали о замедлении основной активности головного мозга. Функциональная проба (фотостимуляция) дополнительной информации не несла. Локальной и пароксизмальной активности не выявлено.

В связи с этим, ребенка осмотрел невролог, выставил диагноз «аффективно-респираторные приступы». На ЭЭГ – эпилептической активности не отмечалось. В лечении не нуждался.

Спустя 7 нед. ребенок осмотрен детским кардиологом. Заподозрен ДМПП. Рекомендовано продолжить гипотиазид 1 мг/кг/сут в 2 приема, контроль ЭХО-КГ через 5–7 дней.

Через неделю в динамике проведена ЭХО-КГ: состояние после пластики ДМПП заплаткой из аутоперикарда. Сократимость ЛЖ не нарушена. Сократимость ПЖ в норме. ГМПЖ. Расширение ствола легочной артерии. Камеры сердца не расширены. Митральная регургитация 0–I степени. Трикуспидальная регургитация I степени. Расчетное систолическое давление в ПЖ 29 мм рт.ст. Максимальный градиент на дуге Ао 6,15 мм рт.ст. В перикарде за ПЖ неоднородная жидкость до 2 мм. Выраженная дыхательная вариабельность кровотока на ТК вероятно связана с экстравазальной компрессией ПЖ без обструкции приносящего тракта ПЖ, в связи с деформацией грудной клетки. Не исключен перимембранозный ДМЖП 1 мм.

В гемограмме выявлен лейкоцитоз, скорость оседания эритроцитов увеличена до 30 мм/ч (эритроциты $4,95 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 135 г/л, лейкоциты – $15,6 \times 10^9/л$, сегм. нейтрофилы – 30%, моноциты – 8%, лимфоциты – 59%, тромбоциты – $470 \times 10^9/л$, СОЭ – 30 мм/ч). Биохимический анализ крови верифицировал повышение маркеров воспаления (С – реактивного белка – до 75 мг/л). Остальные показатели были в норме. Урограмма без патологических изменений. В последующем гемограмма в пределах возрастной нормы. Бактериальный посев мочи флоры не выявил. Кровь стерильная. Анализ крови методом ИФА на IgM к ЦМВ, IgM к ВПГ были отрицательные.

На фоне проводимой терапии (спиронолактон 6,25 мг 2 раза в день; амоксициллин + клавулановая кислота 125 мг 3 раза в день, внутрь 05.10.2024–08.10.2024; цефиксим 40 мг 1 раз в день, внутрь 08.10.2024–18.10.2024; цефотаксим 250 мг + 10 мл NaCl 0,9% раствор 2 раза в день, внутривенно 18.10.2024–25.10.2024; гипотиазид 2,5 мг порошки 2 раза в день, внутрь 15.10.2024–12.11.2024; ингаляции ипратропия бромида по 5 капель 3 раза в день 18.10.2024–05.11.2024; ингаляции будесонида 0,5 мг 2 раза в день 21.10.2024–30.10.2024, затем 1 раз в день

до 05.11.2024) получен положительный эффект и по данным Эхо-КГ – сепарация листков перикарда до 2 мм. Маркеры воспаления в динамике не определялись.

ОБСУЖДЕНИЕ

После окончания хирургического этапа лечения ВПС при отсутствии осложнений на 7–10-е сут. ребенка выписывают на амбулаторное наблюдение и долечивание по месту жительства [6]. Однако состояние организма ребенка после кардиохирургических вмешательств характеризуется продолжением процессов перестройки гемодинамики, вторичным иммунодефицитом, который может развиваться после проведения искусственного кровообращения и искусственной вентиляции легких [17]. И после выписки ребенка существует риск возникновения ряда отсроченных осложнений, требующих своевременной диагностики, назначения медикаментозной терапии, а иногда и хирургического вмешательства [11, 12, 18].

Среди детского населения перикардиты диагностируются нечасто, что связано с недостаточной осведомленностью врачей в вопросах послеоперационной реабилитации, возможных причинах возникновения перикардитов, а также отсутствия достаточно четких критериев их диагностики.

Для своевременной диагностики послеоперационных осложнений основным методом исследования является лабораторная и инструментальная диагностика. Диагностика перикардита осложняется неспецифическими клиническими симптомами и результатами лабораторных исследований. Лабораторный анализ крови показал повышения маркеров воспаления, а именно лейкоцитоз, ускорение СОЭ и увеличение СРБ, что нельзя назвать строго специфическими критериями. Наиболее объективным и достоверным исследованием, позволяющим верифицировать диагноз, является именно ЭхоКГ. На эхокардиографии выявили уровень жидкости между листками перикарда, что позволило вовремя оказать адекватную медицинскую помощь пациенту [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном клиническом случае последовательно продемонстрирован диагностический путь, позволивший своевременно выявить послеоперационное осложнение, назначить терапию и достичь положительной динамики. Повышение информированности медицинских работников в вопросах правильного ведения пациента в послеоперационном периоде является залогом благополучного завершения медицинской реабилитации ребенка и сохранения результатов операции. Таким образом, врачам многих специальностей необходимо помнить о возможности развития ряда осложнений после кардиохирургических вмешательств и вовремя назначать пациентам диагностические мероприятия для верификации диагноза, учитывая этапность развития перикардита. 

Поступила / Received 10.03.2025
Поступила после рецензирования / Revised 15.07.2025
Принята в печать / Accepted 21.07.2025

Список литературы / References

1. Zubko AB, Sabgayda TP. Смертность детей от врожденных пороков сердца как отражение доступности хирургической помощи. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2019;63(6):300–307. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/rjntnz>.
Zubko AV, Sabgayda TP. Child mortality from congenital heart diseases as a reflex of surgical treatment availability. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii / Ministerstvo zdravookhraneniia RSFSR*. 2019;63(6):300–307. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/rjntnz>.
2. Крайнова ИН, Перова МВ, Штрахова ИС. Распространенность врожденных пороков сердца у доношенных детей первого месяца жизни в Архангельской области. *Бюллетень науки и практики*. 2023;9(9):139–142. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/94/16>.
Krainova IN, Perova MV, Shtrakhova IS. Prevalence of congenital heart defects in term children in the first month of life in the Arkhangelsk region. *Bulletin of Science and Practice*. 2023;9(9):139–142. (In Russ.) <https://doi.org/10.33619/2414-2948/94/16>.
3. Ахмедова Д, Сотволдиева М. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы развития, принципы профилактики и скрининга. *Международный журнал научной педиатрии*. 2024;3(1):463–474. <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-1-463-474>.
Akhmedova D, Sotvoldieva M. Congenital heart defects in children: prevalence, development factors, principles of prevention and screening. *International Journal of Scientific Pediatrics*. 2024;3(1):463–474. (In Russ.) <https://doi.org/10.56121/2181-2926-2024-3-1-463-474>.
4. Кузубаева НК. Распространенность врожденных пороков сердца у детей. *Лечащий врач*. 2021;24(9):48–52. <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.009>.
Kuzubaeva NK. Aspects of the prevalence of congenital heart diseases in early age children in the Republic of Tajikistan. *Lechaschi Vrach*. 2021;24(9):48–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.9.009>.
5. Бокерия ЛА, Ким АИ, Зеленкин ММ, Авраменко АА, Алекаян БГ, Белов ВА и др. Дефект межпредсердной перегородки. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5588. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5588>.
Bokeria LA, Kim AI, Zelenikin MM, Avramenko AA, Alekayan BG, Belov VA et al. Atrial septal defect. Clinical guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(8):5588. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5588>.
6. Пулято НА, Шведунова ВН, Заварина АЮ, Токаева ЗК, Токовенко АА, Кокшина АВ и др. Осложнения второго этапа медицинской реабилитации у детей после хирургической коррекции врожденных пороков сердца. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2019;16(3):162–170. <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-3-162-170>.
Putyato NA, Shvedunova VN, Zavarina AYU, Tokaeva ZK, Tokovenko AA, Kokshina AV et al. Complications of the second stage of medical rehabilitation in children after surgical correction of congenital heart defects. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2019;16(3):162–170. (In Russ.) <https://doi.org/10.24022/1810-0686-2019-16-3-162-170>.
7. Евсеев ЕП, Балакин ЭВ, Айдамиров ЯА, Иванова ЕВ, Кондратьев ДА, Иванов ВА, Белов ЮВ. Хирургическое лечение пороков сердца из правосторонней мини-тораотомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(1):26–31. <https://doi.org/10.17116/kardio20211401126>.
Evseev EP, Balakin EV, Aidamirov YA, Ivanova EV, Kondratiev DA, Ivanov VA, Belov YUV. Surgical treatment of heart diseases through the right-sided minithoracotomy. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(1):26–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/kardio20211401126>.
8. Tan H, Huang E, Deng X, Li D, Ouyang S. Effects of minimally invasive and traditional surgeries on the quality of life of children with congenital heart disease: a retrospective propensity score-matched study. *BMC Pediatr*. 2021;21(1):522. <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02978-5>.
9. Vida VL, Zanutto L, Zanutto L, Tessari C, Padalino MA, Zanella F et al. Minimally invasive surgery for atrial septal defects: a 20-year experience at a single centre. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(6):961–967. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivz017>.
10. Yilmaz Furtun B, Morris SA. Catheter-Based Fetal Cardiac Interventions. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2024;11(6):167. <https://doi.org/10.3390/jcdd11060167>.
11. Williams MR, Perry JC. Arrhythmias and conduction disorders associated with atrial septal defects. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 24):S2940–S2944. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.08.27>.
12. Sahu MK, Das A, Siddharth B, Talwar S, Singh SP, Abraham A, Choudhury A. Arrhythmias in Children in Early Postoperative Period After Cardiac Surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2018;9(1):38–46. <https://doi.org/10.1177/2150135117737687>.
13. Лазарьков ПБ, Шехмамetyев РМ, Вронский АС, Синельников ЮС. Отдаленные результаты хирургического лечения врожденных пороков сердца и возможные механизмы их улучшения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(2):174–183. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-174-183>.
Lazarkov PV, Shekhmametyev RM, Vronsky AS, Sinelnikov YuS. Review of long-term results and possible mechanisms of their improvement in patients after surgical treatment of congenital heart defects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(2):174–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-2-174-183>.
14. Сerezкина АВ, Булка АА, Хмелевская ИГ, Разинькова НС, Миненкова ТА, Беца ОГ, Сосновская АА. Клинический случай экссудативного перикардита у ребенка после имплантации электрокардиостимулятора. *Лечащий врач*. 2022;(5-6):60–63. <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.011>.
Serezhkina AV, Bulka AA, Khmelevskaya IG, Razinkova NS, Minenkova TA, Bets OG, Sosnovskaya AA. Clinical case of exudative pericarditis in a child after pacemaker implantation. *Lechaschi Vrach*. 2022;(5-6):60–63. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.6.011>.
15. Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА и др. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5398. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>.
Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Kozioolova NA et al. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5398>.
16. Балашова АД, Казаченко ЯА. Острый экссудативный перикардит у ребенка 12 лет (клинический случай). В: Алексеева ОВ, Волошина ГВ (ред.). *Дни науки и инноваций НовГУ: материалы XXI Всероссийской научной конференции преподавателей, аспирантов и студентов НовГУ. Великий Новгород, 25 апреля – 13 мая 2022 г.* Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; 2022. С. 10–14. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kagprk>.
17. Попов ДА, Белобородова НВ, Седракан АР, Харьков АВ, Лобачева ГВ. Инфекционные осложнения после операций на сердце у детей и проблемы решения. *Детские болезни сердца и сосудов*. 2009;3(3):41–54. Режим доступа: <https://elibrary.ru/kxxqjdj>.
Popov DA, Beloborodova NV, Sedrakyan AR, Kharkin AV, Lobacheva GV. Infectious complications after heart surgery in children and problems of solution. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2009;3(3):41–54. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/kxxqjdj>.
18. Imazio M, Brucato A, Ferrazzi P, Pullara A, Adler Y, Barosi A et al. Colchicine for prevention of postpericardiotomy syndrome and postoperative atrial fibrillation: the COPPS-2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(10):1016–1023. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.11026>.
19. Тимофеева ВИ. Редкий случай перикардита у подростка, вызванного микст-инфекцией в практике врача-педиатра. Трудности своевременной диагностики данного заболевания. Описание клинического случая. В: XIV Всероссийская интерактивная научно-практическая конференция по педиатрии с международным участием: сборник научных статей. Тула, 14 мая 2024 г. Тула: Тульский государственный университет; 2024. С. 145–152. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/aqaohe>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова

Написание текста – А.А. Антонова, Г.А. Яманова

Сбор и обработка материала – А.А. Антонова, Л.П. Макухина, Ж.К. Уктамов, С.А. Магомедова

Редактирование – Г.Р. Сагитова

Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Антонова, Г.Р. Сагитова, Л.П. Макухина, Г.А. Яманова

Contribution of authors:

Concept of the article – Alyona A. Antonova, Gulnara R. Sagitova

Text development – Alyona A. Antonova, Galina A. Yamanova

Collection and processing of material – Alyona A. Antonova, Liya P. Makukhina, Zhasurbek K. Uktamov, Sabina A. Magomedova

Editing – Gulnara R. Sagitova

Approval of the final version of the article – Alyona A. Antonova, Gulnara R. Sagitova, Liya P. Makukhina, Galina A. Yamanova

Информация об авторах:

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>; fduecn-2010@mail.ru

Сагитова Гульнара Рафиковна, д.м.н., профессор, 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

Макухина Лия Петровна, заведующая педиатрическим отделением №1, Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой; 414057, Россия, Астрахань, ул. Н. Островского, д. 119; <https://orcid.org/0009-0005-4579-171X>; makuhina.liya@mail.ru

Яманова Галина Александровна, ассистент кафедры нормальной физиологии, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>; galina_262@mail.ru

Уктамов Жасурбек Кахрамонжон угли, студент лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0009-0004-8429-5834>; oktamov02@inbox.ru

Магомедова Сабина Ариповна, студент лечебного факультета, Астраханский государственный медицинский университет; 414000, Россия, Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; <https://orcid.org/0009-0008-2121-3159>; magomedova.sabina.02@mail.ru

Information about the authors:

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>; fduecn-2010@mail.ru

Gulnara R. Sagitova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8377-6212>; sagitova-gulnara04@yandex.ru

Liya P. Makukhina, Head of the Pediatric Department #1, Silishcheva Regional Children's Clinical Hospital; 119, N. Ostrovsky St., Astrakhan, 414057, Russia; <https://orcid.org/0009-0005-4579-171X>; makuhina.liya@mail.ru

Galina A. Yamanova, Assistant, Department of Normal Physiology, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2362-8979>; galina_262@mail.ru

Zhasurbek K. ugli Uktamov, Student of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-8429-5834>; oktamov02@inbox.ru

Sabina A. Magomedova, Student of the Medical Faculty, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia; <https://orcid.org/0009-0008-2121-3159>; magomedova.sabina.02@mail.ru

Школьная адаптация по результатам оценки эмоционально-поведенческих реакций первоклассников в течение учебного года

Т.Е. Таранушенко, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Е.А. Теппер[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9974-9609>, eltepper@mail.ru

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Резюме

Введение. От благополучия адаптационного периода при поступлении в школу в значительной мере зависит успешность дальнейшей социальной деятельности ребенка.

Цель. Проанализировать эмоционально-поведенческие реакции первоклассников в течение учебного года для оптимизации мер, направленных на снижение проявлений школьной дезадаптации.

Материалы и методы. Обследованы первоклассники 10 общеобразовательных школ из разных районов г. Красноярска. Анкетирование 32 классных руководителей для характеристики эмоционально-поведенческих реакций 775 первоклассников в конце каждой учебной четверти с использованием специальной шкалы, включающей девять пунктов (настроение, социальные контакты, познавательная деятельность, дисциплина, реакции агрессии и гнева, страх, игровая деятельность, двигательная активность в перемену, общее самочувствие). Ассоциативное невербальное тестирование детей для оценки эмоционального отношения. Анкетирование родителей 643 первоклассников – для обнаружения признаков невротического расстройства в виде нарушения сна, снижения аппетита, головной боли, боли в животе, заметной двигательной расторможенности, повторяющихся навязчивых движений, снижения внимания, страхов, плаксивости, раздражительности, стремления к непослушанию, грубости.

Результаты. Установлены особенности психоэмоционального состояния школьников, обозначены ведущие проявления неблагоприятных эмоционально-поведенческих реакций, наблюдалось негативное восприятие основных составляющих школьной жизни в конце учебного года: по отношению к учителю – 11,3% (95% ДИ 7,7–14,9), по отношению к одноклассникам – 11,6% (95% ДИ 8,0–15,2), по отношению к школе в целом – 9,9% (95% ДИ 6,5–13,1), а также отмечены выявляемость и признаки невротических расстройств, которые регистрировались у 51,5% (95% ДИ 47,5–55,5) детей при поступлении в школу. При этом за период учебного года, особенно в первой четверти, отмечено ухудшение состояния с увеличением числа жалоб астено-невротического характера у 27,5% первоклассников, у 16,6% наблюдалось присоединение дополнительных жалоб к уже существующим; при этом обнаружено значимое преобладание симптомов невротизации у мальчиков по сравнению с девочками.

Выводы. Представленные данные заслуживают внимания педиатров, психологов, педагогов и родителей с позиции раннего выявления, своевременной коррекции и превентивных мероприятий, направленных на предупреждение конфликтов и формирование конструктивных школьных взаимоотношений.

Ключевые слова: школьники, адаптация, эмоционально-поведенческие реакции, невротические расстройства, социальная интеграция

Для цитирования: Таранушенко ТЕ, Теппер ЕА. Школьная адаптация по результатам оценки эмоционально-поведенческих реакций первоклассников в течение учебного года. *Медицинский совет*. 2025;19(19):344–351. <https://doi.org/10.21518/ms2025-377>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

School adaptation based on the results of the assessment of emotional-behavioral reactions of first-graders during the academic year

Tatiana E. Taranushenko, <https://orcid.org/0000-0003-2500-8001>, tetar@rambler.ru

Elena A. Tepper[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9974-9609>, eltepper@mail.ru

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia

Abstract

Introduction. The success of the children's further social activity largely depends on their well-being during adaptation period when starting school.

Aim. To analyse the emotional and behavioural reactions of first-graders during the school year to optimize activities aimed at reducing maladaptive behaviours in school-aged children.

Materials and methods. The first-graders from 10 comprehensive schools located in different districts of Krasnoyarsk were examined. A survey of 32 class masters was conducted to assess the emotional and behavioural reactions of 775 first-graders at the end of each academic term using a special scale that included nine items (mood, social contacts, cognitive activity, discipline, reactions of aggression and anger, fear, play activity, motor activity during recess, general state of health). Associative non-verbal testing of children was performed to assess emotional attitudes. A survey of parents of 643 first-graders was aimed to detect signs of neurotic disorders in the form of sleep disturbance, loss of appetite, headache, abdominal pain, remarkable motor disinhibition, repetitive obsessive movements, decreased attention, fears, tearfulness, petulance, striving for disobedience, rudeness.

Results. The features of the psycho-emotional state of schoolchildren were established, and the key manifestations of unfavourable emotional and behavioural reactions were identified. The negative perception of the key elements of school life at the end of the school year, observed in relation to teachers accounted for 11.3% (95% CI 7.7–14.9), in relation to classmates – 11.6% (95% CI 8.0–15.2), in relation to school as a whole – 9.9% (95% CI 6.5–13.1). Also worth noting was that detection and signs of neurotic disorders were recorded in 51.5% (95% CI 47.5–55.5) of children upon admission to school. In addition, during the school year, especially in the first academic term, aggravation in condition with increased number of astheno-neurotic complaints was noted in 27.5% of first-graders, whereas overlay of new complaints on top of the existing ones was identified in 16.6% of children. Moreover, the significant prevalence rates for neurotic symptoms were found in boys as compared to girls.

Conclusions. The presented data claim attention of pediatricians, psychologists, teachers and parents as they point toward much needed early detection, timely correction and preventive measures directed at preventing conflicts and building constructive school relationships.

Keywords: schoolchildren, adaptation, emotional and behavioral reactions, neurotic disorders, social integration

For citation: Taranushenko TE, Tepper EA. School adaptation based on the results of the assessment of emotional-behavioral reactions of first-graders during the academic year. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):344–351. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-377>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Начало систематического обучения в школе является стрессовой ситуацией в жизни ребенка с необходимостью адаптироваться к новым макросоциальным условиям. Этот процесс сопровождается разнообразными сдвигами в функциональном состоянии и в значительной мере затрагивает психоэмоциональную сферу [1]. От благополучия адаптационного периода при поступлении в школу в значительной мере зависит успешность дальнейшей социальной деятельности ребенка.

Интенсификация учебной деятельности в последние годы и преобразования в социально-экономической сфере изменили условия жизни детей и определили необходимость анализа приспособительной деятельности ребенка при поступлении в школу с последующим динамическим наблюдением, направленным на раннее выявление признаков школьной дезадаптации. Трудности с приспособлением к школьной среде проявляются в нарушении учебы, поведения и взаимоотношений с окружающими, приводят к снижению учебной мотивации, деформации межличностных отношений, развитию невротических состояний, формированию девиантных форм поведения. Наряду с этим, неблагоприятное течение адаптации свидетельствует о снижении функциональных резервов организма и перенапряжении регуляторных систем, что сопровождается возникновением соматических заболеваний [2–4].

Младший школьный возраст в периоде детства характеризуется активным развитием эмоциональной сферы, появлением новых чувств и умением их регулировать.

Особые трудности, проявляющиеся в виде поведенческих и эмоциональных нарушений, испытывают дети первого года обучения. Эмоционально-поведенческие реакции детей являются проявлением внутреннего состояния через поступки, которые могут быть нормальными или характеризоваться прогрессирующими поведенческими особенностями и отклонениями. Указанные обстоятельства определяют необходимость пристального и внимательного наблюдения за ребенком, своевременного выявления проблем, а также обеспечения поддержки, понимания и грамотной помощи окружающих (родители, педагоги, психологи, педиатры). Важно, что научные исследования, посвященные оценке адаптации к началу школьной жизни, не всегда однозначны, нуждаются в продолжении набора новых данных и аналитики для обоснования новых стратегий по сохранению психического здоровья детей.

Цель – проанализировать эмоционально-поведенческие реакции первоклассников в течение учебного года для оптимизации мер, направленных на снижение проявлений школьной дезадаптации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом данного исследования были первоклассники 10 общеобразовательных школ из разных районов г. Красноярск, обучающиеся по программе «Начальная школа XXI века». Опрос 32 классных руководителей для индивидуальной характеристики эмоционально-поведенческих реакций 775 первоклассников выполнялся в конце каждой учебной четверти с использованием специальной шкалы, включающей девять пунктов:

настроение, социальные контакты, познавательную деятельность, дисциплину, реакции агрессии и гнева, страх, игровую деятельность, двигательную активность в перемену, общее самочувствие¹. Используемая анкета для педагога позволяет подчерпнуть необходимые сведения об эмоциональных и поведенческих реакциях ребенка во время занятий, а также оценить персональные особенности познавательной деятельности, взаимоотношения ребенка со сверстниками, особенности коммуникации в условиях учебной деятельности. Полученные в результате анкетирования учителей данные дают представление о психоэмоциональном состоянии ребенка с уточнением варианта эмоциональных реакций (благоприятный, среднеблагоприятный и неблагоприятный).

Наряду с этим, проводилось ассоциативное невербальное тестирование 301 первоклассника для оценки эмоционального отношения к основным составляющим школьной жизни (учитель, одноклассники, школа как комплексный объект) с заключением о позитивном, неопределенном или негативном отношении первоклассников к основным составляющим школьной жизни.

Анкетирование родителей 643 первоклассников проводилось для обнаружения признаков невротического расстройства в виде нарушения сна, снижения аппетита, головной боли, боли в животе, двигательной расторможенности, повторяющихся навязчивых движений, снижения внимания, страхов, плаксивости, раздражительности, стремления к непослушанию, грубости.

Нагрузочная проба Мартинэ – Кушелевского (20 приседаний за 30 с) для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы выполнена у 301 школьника.

Все исследования выполнялись при поступлении в школу и в конце каждой учебной четверти.

Проведение ассоциативного невербального теста эмоционального отношения ребенка к основным составляющим школьной жизни проводилось по стандартной методике для оценки скрытых ассоциаций с использованием невербальных стимулов (изображения фигур) вместо слов.

Функциональное состояние ССС изучалось с учетом показателей стандартной пробы Мартинэ – Кушелевского, которая предусматривает выполнение 20 приседаний за 30 с с оценкой ЧСС, систолического и диастолического АД до и после пробы.

Статистическая обработка данных включала проверку на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка и определила дальнейшие расчеты с использованием методов параметрической и непараметрической статистики. Номинальные данные представлены с указанием абсолютных и относительных (%) значений. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и со среднеквадратическим отклонением σ . В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1; Q3). При сравнении двух нормально распределенных выборок

использовался t-тест Стьюдента, при ненормальном распределении – U-критерий Манна – Уитни. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программы Microsoft Office 2021 и STATISTICA 2020.

Соблюдение этических стандартов

Выполненные исследования соответствовали этическим стандартам биоэтического комитета, входящего в состав КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилами клинической практики в Российской Федерации, утвержденными приказом №266 МЗ РФ от 19.06.2003 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Важной составляющей адаптации первоклассников является оценка психологической и эмоциональной сферы на основе динамического наблюдения за поведенческими реакциями.

Анализ анкетирования педагогов установил достоверное улучшение психоэмоционального состояния детей во второй и четвертой учебных четвертях (табл. 1): за период второй четверти обнаружено значимое увеличение доли первоклассников с благоприятной оценкой ($p < 0,005$) и уменьшение – с неблагоприятной ($p < 0,001$); в четвертой четверти произошло существенное увеличение числа детей с благоприятными эмоционально-поведенческими реакциями ($p < 0,005$).

В конце учебного года благоприятная оценка эмоционально-поведенческих реакций наблюдалась у 48,0% первоклассников, а доля детей с неблагоприятным состоянием составила 16,4%. В течение всего учебного года у девочек достоверно чаще отмечалась благоприятная оценка ($p < 0,04$) в сравнении с мальчиками.

Недостатком существующего подхода к оценке адаптации первоклассников по психоэмоциональному состоянию является невозможность учитывать индивидуальные проблемы в поведении детей. Это определило необходимость более подробного анализа с детальным рассмотрением всех девяти пунктов вышеуказанной шкалы. Наиболее частыми проявлениями неблагоприятных эмоционально-поведенческих реакций были низкая познавательная деятельность, плохая дисциплина на уроках, проявления необоснованной агрессии, а также отсутствие адекватной реакции с невозможностью защитить себя. Наряду с этим, в конце первой четверти среди первоклассников с неблагоприятным психоэмоциональным состоянием регистрировался слабый интерес к занятиям в 46,6%, плохая дисциплина на уроках – у 50,0%, проявления агрессии – у 16,3%. По итогам учебного года в данной группе детей низкая познавательная деятельность отмечена у 55,1%, плохая дисциплина на уроках – у 50,2%, необоснованная агрессия – у 31,5%, а невозможность защитить себя – у 15,0%.

Важным результатом наблюдения следует считать данные, полученные по обследованным детям с негативными

¹ Мероприятия по облегчению адаптации детей к условиям дошкольного учреждения и школы. Иваново; 2012. 30 с.

- **Таблица 1.** Распределение первоклассников по вариантам оценки эмоционально-поведенческих реакций
 ● **Table 1.** Distribution of first-graders according to the emotional and behavioural reaction assessment options

Варианты оценки эмоционально-поведенческих реакций		I четверть		II четверть		III четверть		IV четверть	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего, n = 775	благоприятная	237	30,6	294	37,9**	315	40,7	372	48,0*
	среднеблагоприятная	330	42,6	332	42,9	314	40,5	276	35,6
	неблагоприятная	208	26,8	149	19,2**	146	18,8	127	16,4
Мальчики, n = 406	благоприятная	110	27,1	137	33,7	149	36,7	182	44,8
	среднеблагоприятная	164	40,4	170	41,9	159	39,2	138	34,0
	неблагоприятная	132	32,5	99	24,4	98	24,1	86	21,2
Девочки, n = 369	благоприятная	127	34,4***	157	42,5***	166	45,0***	190	52,6***
	среднеблагоприятная	166	45,0	162	43,9	155	42,0	138	36,3
	неблагоприятная	76	20,6****	50	13,6****	48	13,0****	41	11,1****

Примечание. Достоверность различий оценивалась по критерию z. * По отношению к аналогичному предыдущему значению $p < 0,005$. ** По отношению к аналогичному предыдущему значению $p < 0,001$. *** По отношению к аналогичному значению у мальчиков $p < 0,04$. **** По отношению к аналогичному значению у мальчиков $p < 0,001$.

- **Таблица 2.** Доля наиболее частых негативных эмоционально-поведенческих реакций у первоклассников
 ● **Table 2.** Percentage of the most frequent negative emotional and behavioural reactions in first-graders

Негативные эмоционально-поведенческие реакции		I четверть		II четверть		III четверть		IV четверть	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Всего, n = 775	низкая познавательная деятельность	97	12,5	70	9,0*	84	10,8	70	9,0
	плохая дисциплина на уроках	104	13,4	72	9,3*	85	11,0	64	8,3
	проявления агрессии	34	4,4	34	4,4	55	7,1*	40	5,2
	отсутствие адекватного гнева	37	4,8	25	3,2	15	1,9	19	2,5
Мальчики, n = 406	низкая познавательная деятельность	66	16,3	45	11,1	55	13,5	45	11,1
	плохая дисциплина на уроках	73	18,0	48	11,8	61	15,0	46	11,3
	проявления агрессии	30	7,4	28	6,9	44	10,8	29	7,1
	отсутствие адекватного гнева	26	6,4	19	4,7	10	2,5	14	3,4
Девочки, n = 369	низкая познавательная деятельность	31	8,4	25	6,8	29	7,9	25	6,8
	плохая дисциплина на уроках	32	8,5**	24	6,5**	24	6,5**	18	4,9**
	проявления агрессии	4	1,1**	6	1,6**	11	3,0**	11	3,0**
	отсутствие адекватного гнева	11	3,0	6	1,6	5	1,4	5	1,4

Примечание. Достоверность различий оценивалась по критерию z. * По отношению к аналогичному предыдущему значению $p < 0,04$. ** По отношению к аналогичному значению у мальчиков $p < 0$.

эмоционально-поведенческими реакциями по отношению к общему числу обследованных первоклассников (табл. 2): во второй четверти отмечено достоверное снижение числа детей с низкой познавательной деятельностью и плохой дисциплиной на уроках ($p < 0,04$); за период третьей четверти значительно увеличился процент первоклассников с необоснованной агрессией ($p < 0,04$). В течение всего учебного года у девочек существенно реже, чем у мальчиков, регистрировались плохая дисциплина на уроках и проявления агрессии ($p < 0,02$). Представленные данные могут быть использованы для сравнения психоэмоционального

состояния первоклассников, а также в динамике в разные периоды учебного года.

Традиционный подход к оценке течения адаптации первоклассников не включает изучения непосредственного отношения ребенка к основным составляющим школьной жизни. Вместе с тем общее психологическое благополучие первоклассника невозможно без состояния эмоционального комфорта в значимых сферах школьной жизни: отношения с учителем и с одноклассниками, восприятие школы как комплексного объекта. Это стало поводом для проведения ассоциативного невербального теста

эмоционального отношения ребенка к основным составляющим школьной жизни, которые могут быть использованы в качестве дополнительного критерия уровня социальной интеграции наряду с успеваемостью.

Выявлено достоверное преобладание ($p < 0,001$) позитивного эмоционального отношения первоклассников к учителю и к школе в целом в течение всего учебного года (табл. 3). Во второй четверти существенно увеличилось число детей с позитивным отношением к одноклассникам ($p = 0,002$). На всех этапах наблюдения у девочек отмечалось лучшее эмоциональное восприятие учителя по сравнению с мальчиками ($p = 0,01$), по другим составляющим школьной жизни гендерных различий не выявлено.

В исследовании впервые проведено изучение социальной интеграции детей на основе ассоциативного невербального теста и обозначена доля первоклассников с негативным восприятием основных составляющих школьной жизни в конце учебного года: по отношению к учителю – 11,3%, по отношению к одноклассникам – 11,6%, по отношению к школе в целом – 9,9%.

Возникновение невротических расстройств считается одним из основных клинических проявлений школьной дезадаптации. Однако уже при поступлении в школу симптомы невротизации наблюдались у 51,5% детей. Далее в течение учебного года происходило увеличение числа первоклассников с признаками невротического расстройства: так, по итогам первой четверти жалобы астено-невротического характера отмечались у 58,9% детей,

в конце второй четверти – у 60,7%, по итогам третьей четверти – у 61,4%, в конце учебного года – у 62,4%.

На каждом этапе наблюдения регистрировалась группа первоклассников, у которых признаки невротического расстройства были выявлены впервые. За период первого года обучения в школе число детей с симптомами невротизации увеличилось на 10,9%, при этом за первую четверть – на 7,4% (рис. 1).

Кроме того, на каждом этапе наблюдения регистрировалась группа первоклассников, у которых отмечалось усиление выраженности невротического расстройства (за счет присоединения дополнительных жалоб к уже существующим). За период учебного года доля таких детей составила 16,6%, при этом за первую четверть – 12,2%. Важно, что за период первого года обучения в школе ухудшение состояния было обусловлено появлением или нарастанием жалоб преимущественно астено-невротического характера, которые наблюдались у 27,5% детей, при этом в первой четверти – у 19,6%. Статистический анализ подтвердил достоверность отрицательной динамики как за учебный год в целом ($p < 0,001$), так и за первую четверть в частности ($p < 0,01$). Как при поступлении в школу, так и в течение всего учебного года симптомы невротизации значительно чаще отмечались у мальчиков ($p < 0,01$), чем у девочек (рис. 2).

В настоящее время имеются лишь немногочисленные исследования, в которых проблема распознавания эмоций по выразительным признакам исследуется в аспекте общих закономерностей [5–7]. Описано большое количество

● **Таблица 3.** Эмоциональное отношение первоклассников к основным составляющим школьной жизни ($n = 301$)

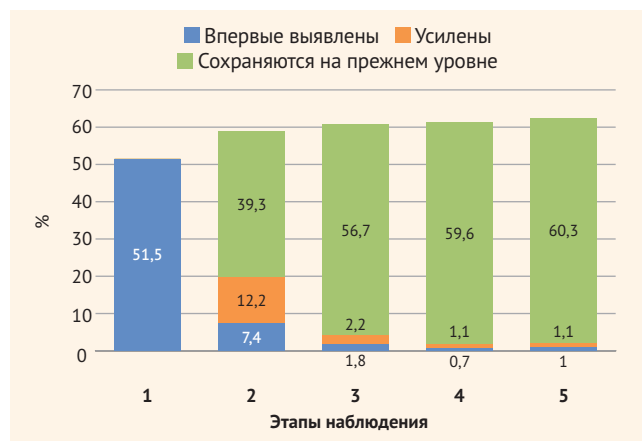
● **Table 3.** Emotional attitude of first-graders to the key elements of school life ($n = 301$)

Эмоционально-поведенческие реакции		I четверть		II четверть		III четверть		IV четверть	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отношение к учителю	позитивное	202	67,1*	208	69,1*	214	71,1*	208	69,1*
	неопределенное	64	21,3	59	19,6	55	18,3	59	19,6
	негативное	35	11,6	34	11,3	35	10,6	34	11,3
Отношение к учителю, мальчики ($n = 167$)	позитивное	99	59,3	104	62,3	104	62,3	99	59,9
	неопределенное	41	24,5	36	21,5	37	22,2	39	23,3
	негативное	27	16,2	27	16,2	26	15,5	28	16,8
Отношение к учителю, девочки ($n = 134$)	позитивное	103	76,9***	104	77,6***	110	82,1***	108	80,6***
	неопределенное	23	17,2	23	17,2	18	13,4	20	14,9
	негативное	8	5,9***	7	5,2***	6	4,5***	6	4,5***
Отношение к одноклассникам	позитивное	146	48,5	185	61,5***	200	66,5*	196	65,1*
	неопределенное	110	36,5	79	26,2	62	20,6	70	23,3
	негативное	45	15,0	37	12,3	39	12,9	35	11,6
Отношение к школе в целом	позитивное	201	66,8*	200	66,4*	199	66,1*	192	63,8*
	неопределенное	77	25,6	79	26,3	76	25,3	79	26,3
	негативное	23	7,6	22	7,3	26	8,6	30	9,9

Примечание. Достоверность различий оценивалась по критерию χ^2 . * Преобладание позитивного эмоционального отношения $p < 0,001$. ** Различия по отношению к аналогичному предыдущему значению $p = 0,002$. *** Различия по отношению к аналогичному значению у мальчиков $p = 0,01$.

● **Рисунок 1.** Динамика выявления признаков невротического расстройства у первоклассников (643 ребенка с учетом данных всех пяти этапов наблюдения)

● **Figure 1.** Changes in detection of signs of neurotic disorders in first-graders (643 children with due account for data from all five stages of observation)



Этапы наблюдения: 1 – начало учебного года, 2 – конец I четверти, 3 – конец II четверти, 4 – конец III четверти, 5 – конец IV четверти

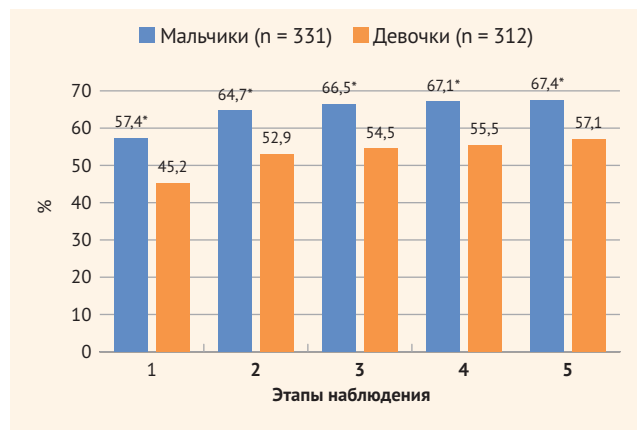
показателей, характеризующих отдельные эмоции и сочетание, а также основных проявлений, которые позволяют выявлять доминирующие эмоции. Необходимо подчеркнуть, что среди особенностей распознавания эмоций можно выделить различные проявления (вегетативные, биохимические, физиологические, экспрессивно-мимические, жестовые, интонационно-коммуникативные), которые еще недостаточно изучены в отечественной психологии [8–10]. Вместе с тем следует учитывать рекомендации по предотвращению конфликтов и формированию конструктивных школьных взаимоотношений (создание доброжелательной атмосферы, проведение индивидуальной работы с детьми, имеющими проблемы со школьной адаптацией, расширение практики уважительного отношения к окружающим) [11–13].

Полученные результаты настоящего исследования свидетельствуют о высокой частоте невротических расстройств у первоклассников (рис. 1). Представленный значительный процент детей с симптомами невротизации при поступлении в школу (51,5%) определяет необходимость обязательного активного выявления подобных состояний у первоклассников в начале учебного года. Выявленная отрицательная динамика по частоте жалоб невротического характера в первой четверти позволяет выделить данный период учебного года как критический, требующий особого внимания со стороны школьных педиатров, психологов и педагогов. Обнаруженные гендерные различия являются основанием для дополнительных профилактических мероприятий в предупреждении невротических состояний у мальчиков.

В рамках наблюдения за процессом адаптации проведена динамическая оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы организма первоклассников. В течение всего учебного года у детей наблюдалась либо нормотоническая, либо гипотоническая (астеническая) реакция на пробу Мартинэ – Кушелевского, других

● **Рисунок 2.** Сравнительная характеристика частоты признаков невротического расстройства у мальчиков и девочек (643 ребенка с учетом данных всех пяти этапов наблюдения)

● **Figure 2.** Comparative analysis of the frequency of signs of neurotic disorders in boys and girls (643 children with due account for data from all five stages of observation)



Этапы наблюдения: 1 – начало учебного года, 2 – конец I четверти, 3 – конец II четверти, 4 – конец III четверти, 5 – конец IV четверти

* Достоверность различий по отношению к аналогичному значению у девочек $p < 0,01$

вариантов не отмечалось: в начале учебного года нормотоническая реакция регистрировалась у 49,2% первоклассников, а гипотоническая – у 50,8%, по итогам учебного года нормотонический вариант выявлен у 55,1%, а гипотонический – у 44,9%. Полученные результаты характеризуют функциональное состояние сердечно-сосудистой системы первоклассников в течение всего учебного года как удовлетворительное.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время имеются лишь немногочисленные исследования, в которых проблема распознавания эмоций по выразительным признакам исследуется в аспекте общих закономерностей [6, 7]. Описано большое количество показателей, характеризующих отдельные эмоции и их сочетание, а также основных проявлений, которые позволяют выявлять доминирующие эмоции. Важно, что эмоциональные реакции могут сочетаться и сопровождаться различными проявлениями (вегетативными, биохимическими, физиологическими, экспрессивно-мимическими и т. д.), что не только определяет их внешнее разнообразие, но и патогенетическую сущность от молекулярных нарушений до нарушений в работе организма в целом [8–10]. Вместе с тем указанные обстоятельства важно учитывать с позиции превентивных мероприятий, в т. ч. рекомендаций, направленных на предупреждение конфликтов и формирование конструктивных школьных взаимоотношений (создание доброжелательной атмосферы, проведение индивидуальной работы с детьми, имеющими проблемы со школьной адаптацией, расширение практики уважительного отношения к окружающим) [11].

Существенная доля детей с симптомами невротизации при поступлении в школу и в начальный период обучения определяет необходимость раннего и активного выявления первых проявлений школьной дезадаптации

у первоклассников в начале учебного года. Отрицательная динамика с ростом жалоб невротического характера позволяет выделить начальный период первого учебного года как критический, заслуживающий особого внимания школьных педиатров, психологов и педагогов. Распознавание и устранение проявлений нарушенного психоэмоционального состояния критически важны для здоровья и развития каждого ребенка [12–17].

В представленном исследовании на основе известного методического подхода к оценке психоэмоционального состояния и уровня социальной интеграции первоклассников представлены данные по эмоциональному отношению детей к основным составляющим школьной жизни, обозначена частота выявления невротических расстройств у детей первого года обучения в школе, а также показана динамика эмоционально-поведенческих реакций первоклассников в течение учебного года.

ВЫВОДЫ

1. Психоэмоциональное состояние школьников характеризуется в целом положительной динамикой, особенно выраженной во второй и четвертой учебных четвертях; в конце учебного года благоприятная оценка эмоционально-поведенческих реакций наблюдалась у 48,0% первоклассников (95% ДИ 44,4–51,6), а доля детей с неблагоприятной оценкой составила 16,4% (95% ДИ 13,8–19,0); при этом в течение всего учебного года у девочек по сравнению с мальчиками чаще отмечалось благоприятное состояние и реже неблагоприятное.

2. Основными проявлениями неблагоприятных эмоционально-поведенческих реакций были низкая познавательная деятельность, плохая дисциплина на уроках, проявления необоснованной агрессии или, наоборот, отсутствие адекватного гнева, невозможность защитить себя; при этом в третьей четверти произошло значимое увеличение числа детей с агрессивным поведением. Важно, что в течение всего учебного года у мальчиков существенно

чаще, чем у девочек, наблюдались плохая дисциплина на уроках и проявления необоснованной агрессии.

3. Оценка эмоционального отношения первоклассников к основным составляющим школьной жизни показала преобладание положительного восприятия учителя и школы и увеличение числа детей с позитивным отношением к одноклассникам во второй четверти, при этом у девочек отмечалось лучшее эмоциональное восприятие учителя по сравнению с мальчиками.

4. Определена доля детей с низкой социальной интеграцией, у которых наблюдалось негативное восприятие основных составляющих школьной жизни в конце учебного года: по отношению к учителю – 11,3% (95% ДИ 7,7–14,9), по отношению к одноклассникам – 11,6% (95% ДИ 8,0–15,2), по отношению к школе в целом – 9,9% (95% ДИ 6,5–13,1).

5. Признаки невротического расстройства регистрировались у 51,5% (95% ДИ 47,5–55,5) детей при поступлении в школу; за период учебного года, особенно в первой четверти, отмечено ухудшение состояния с увеличением числа жалоб астено-невротического характера у 27,5% первоклассников, из которых у 10,9% признаки невротического расстройства были выявлены впервые и у 16,6% наблюдалось присоединение дополнительных жалоб к уже существующим. При этом обнаружено значимое преобладание симптомов невротизации у мальчиков по сравнению с девочками.

6. Представленные данные заслуживают внимания педиатров, психологов, педагогов и родителей с позиции раннего выявления, своевременной коррекции и превентивных мероприятий, направленных на предупреждение конфликтов и формирование конструктивных школьных взаимоотношений (создание доброжелательной атмосферы, проведение индивидуальной работы с детьми, имеющими проблемы со школьной адаптацией, расширение практики уважительного отношения к окружающим).

Поступила / Received 17.07.2025

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025

Принята в печать / Accepted 02.09.2025

Список литературы / References

- Загоруйко ТВ., Диденко СЮ, Черепанская ЕИ, Лактионова ЕЕ, Титова ЛИ, Лебедева ВВ. Понятие оценивания в образовании. *Молодой ученый*. 2018;(45):240–242. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/231/53434>. ZagoruiKO TV, Didenko SYu, Cherepanskaya EI, Laktionova YeE, Titova LI, Lebedeva VV. The concept of assessment in education. *Young Scientist*. 2018;(45):240–242. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/231/53434>.
- Красникова ТВ. Адаптация младших школьников к школе: факторы, уровни, показатели, этапы. *Проблемы современного педагогического образования*. 2020;(68-2):434–437. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-mladshih-shkolnikov-k-shkole-factory-urovni-pokazateli-etapy>. Krasnikova TV. Adaptation of primary school students to school: factors, levels, indicators, stages. *Problems of Modern Pedagogical Education*. 2020;(68-2):434–437. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/adaptatsiya-mladshih-shkolnikov-k-shkole-factory-urovni-pokazateli-etapy>.
- Грицина ОП, Транковская ЛВ. Особенности адаптации к общеобразовательной школе первоклассников, посещающих организации дополнительного образования. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО*. 2018;(9):23–27. Режим доступа: <https://zniso.fcgi.ru/jour/article/view/414>. Gritsina OP, Trankovskaya LV. Features of adaptation of first grade pupils, attending organizations of additional education, to the secondary school. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2018;(9):23–27. (In Russ.) Available at: <https://zniso.fcgi.ru/jour/article/view/414>.
- Васильев ВП. Проблема формирования понятий в основной школе. *Молодой ученый*. 2014;(14):273–276. Режим доступа: <https://moluch.ru/archive/73/12438>. Vasiliev VP. The problem of formation of concepts in basic school. *Young Scientist*. 2014;(14):273–276. (In Russ.) Available at: <https://moluch.ru/archive/73/12438>.
- Жданова ЛА, Русова ТВ, Шишова АВ. Методология исследования адаптации детей в процессе обучения в школе. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2020;(3-4):62–66. Режим доступа: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/71/publications/1272?locale=ru>. Zhdanova LA, Rusova TV, Shishova AV. Children adaptation in academic process in school: research methodology. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2020;(3-4):62–66. (In Russ.) Available at: <https://vestnik-ivgma.ru/issues/71/publications/1272?locale=ru>.
- Бочавер АА, Ахмеджанова ДР, Байрамян РМ, Поливанова КН. Шкала родительского стресса: адаптация на русскоязычной выборке. *Социальная психология и общество*. 2024;15(3):202–221. <https://doi.org/10.17759/sps.2024150312>. Bochaver AA, Akhmedzhanova DR, Bayramyan RM, Polivanova KN. Parental Stress Scale: Adaptation on the Russian-Speaking Sample of Schoolchildren's Mothers. *Social Psychology and Society*. 2024;15(3):202–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.17759/sps.2024150312>.
- Баженова ЮА, Радаева ОВ. Содержательные особенности школьной готовности у детей младшего школьного возраста, воспитывающихся

- в условиях интерната. *Педагогический вестник*. 2020;(15):4–7. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhatelnye-osobennosti-shkolnoy-trevozhnosti-u-detey-mladshego-shkolnogo-vozrasta-vospityvayuschihsya-v-usloviyah-internata>.
- Bazhenova YuA, Radaeva OV. Substantive features of school anxiety in primary school children brought up in boarding schools. *Pedagogical Bulletin*. 2020;(15):4–7. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/soderzhatelnye-osobennosti-shkolnoy-trevozhnosti-u-detey-mladshego-shkolnogo-vozrasta-vospityvayuschihsya-v-usloviyah-internata>.
8. Бартош ОП, Бартош ТП, Мычко МВ. Особенности тревожности детей младшего школьного возраста в разных городах Магаданской области. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;(3):5–14. <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-5-14>.
Bartosh OP, Bartosh TP, Michko MV. Child anxiety at primary school age observed in different cities of Magadan region. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2020;(3):5–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-3-5-14>.
 9. Таранушенко ТЕ, Теппер ЕА, Манчук ВТ, Чен МЮ. Предпосылки возможной коррекции тревожности и трудностей поведения у младших школьников. *Новые исследования*. 2022;(3-4):71–72. <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2022-71-72-3-4-33-39>.
Taranushenko TE, Tepper EA, Manchuk VT, Chen MYu. Background to possible anxiety correction and behavioural difficulties of junior schoolchildren. *New Research*. 2022;(3-4):71–72. (In Russ.) <https://doi.org/10.46742/2072-8840-2022-71-72-3-4-33-39>.
 10. Демидова ИГ. Особенности личностной тревожности у детей младшего подросткового возраста. *Гуманитарный научный вестник*. 2020;(2):76–81. <https://doi.org/10.5281/zenodo.3744297>.
Demidova IG. Features of personal anxiety in early teens. *Humanitarian Scientific Bulletin*. 2020;(2):76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.5281/zenodo.3744297>.
 11. Климентьева НН, Олзоева ТС. Коррекция школьной тревожности у детей младшего школьного возраста средствами анималотерапии. *Вестник Бурятского государственного университета. Образование. Личность. Общество*. 2021;(1):71–76. <https://doi.org/10.18101/2307-3330-2021-1-71-76>.
Klimentyeva NN, Olzoeva TS. Correction of school anxiety in children of primary school age by means of animal-assisted therapy. *Vestnik Buryatskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2021;(1):71–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18101/2307-3330-2021-1-71-76>.
 12. Степанова ВА. Школьная тревожность как проблема подрастающего поколения. *Научный альманах*. 2020;(7-1):88–90. Режим доступа: <https://ukonf.com/na>.
Stepanova VA. School anxiety as a problem of the younger generation. *Scientific Almanac*. 2020;(7-1):88–90. (In Russ.) Available at: <https://ukonf.com/na>.
 13. Бардышевская МК, Лебединский ВВ. *Диагностика эмоциональных нарушений у детей*. М.; 2023. 320 с.
 14. Корсакова НК. *Нейропсихологическая диагностика и коррекция младших школьников*. М.: Просвещение; 2010. 145 с.
 15. Abdullajonova DS, Jorayeva DA. Psychological characteristics of primary school students and their adaptability to school education. *Am J Interdisc Res Devel*. 2022;(4):283–289. Available at: <https://ajird.journalspark.org/index.php/ajird/article/view/88/82>.
 16. Nasimov SK. Socio-psychological characteristics of school adaptation at the primary school age. *Eur J Human Educ Advanc*. 2021;2(10):49–52. Available at: <https://scholarzest.com/index.php/ejhea/article/view/1286>.
 17. Кузьмина АА, Таранушенко ТЕ. Комплексная оценка течения адаптации первоклассников к школе на современном этапе. *Сибирское медицинское обозрение*. 2006;(3):80–86. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-otsenka-techeniya-adaptatsii-pervoklassnikov-k-shkole-na-sovremennom-etape>.
Kuzmina AA, Taranushenko TE. Comprehensive assessment of the course of school adaptation of first-graders at the present stage. *Siberian Medical Review*. 2006;(3):80–86. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-otsenka-techeniya-adaptatsii-pervoklassnikov-k-shkole-na-sovremennom-etape>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Е. Таранушенко

Концепция и дизайн исследования – Т.Е. Таранушенко

Написание текста – Т.Е. Таранушенко, Е.А. Теппер

Сбор и обработка материала – Е.А. Теппер

Статистическая обработка – Т.Е. Таранушенко, Е.А. Теппер

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Е. Таранушенко, Е.А. Теппер

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana E. Taranushenko

Study concept and design – Tatiana E. Taranushenko

Text development – Tatiana E. Taranushenko, Elena A. Tepper

Collection and processing of material – Elena A. Tepper

Statistical processing – Tatiana E. Taranushenko, Elena A. Tepper

Approval of the final version of the article – Tatiana E. Taranushenko, Elena A. Tepper

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:

Таранушенко Татьяна Евгеньевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; tetar@rambler.ru

Теппер Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии с курсом последипломного образования, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; eltepper@mail.ru

Information about the author:

Tatiana E. Taranushenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; tetar@rambler.ru

Elena A. Tepper, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Outpatient Therapy with a Course in Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St., Krasnoyarsk, 660022, Russia; eltepper@mail.ru

Клинические особенности гельминто-протозойных инфекций у подростков

Ш.Т. Турдиева[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Д.К. Ганиева, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223

Резюме

Введение. По распространенности гельминто-протозойная инфекция (ГПИ) занимает одно из ведущих мест в педиатрии и диагностируется у каждого пятого подростка.

Цель. Изучить особенности клинического проявления ГПИ у школьников-подростков.

Материалы и методы. Поведено обследование 167 подростков (мужского пола – n = 91, или 54,5%, женского – 76, или 45,5%) от 10 до 15 лет (средний возраст $11,4 \pm 0,9$), у которых имелось клинико-лабораторное подтверждение заражения ГПИ. Наряду со стандартными методами клинико-лабораторных обследований, проведены копроовоскопия, обследование на энтеробиоз методом перианального соскоба на липкую ленту.

Результаты. У 35,3% (59/167) пациентов была диагностирована ассоциация нескольких видов возбудителей ГПИ. При этом наиболее часто встречаемыми паразитами являлись *Necator americanus* – 38,3% (64/167) и *Ascaris lumbricoides* – 31,7% (53/167). У всех пациентов на фоне железодефицитной анемии отмечали астено-невротические и диспепсические нарушения. Часто встречаемыми клиническими проявлениями были неустойчивый стул (97,3%), периодическая абдоминальная боль (93,2%), эпизоды метеоризма (75,7%), другие симптомы диспепсии – до 46,6%. У подростков отмечена склонность к аллергическим заболеваниям – 83,2%. Наиболее высокие проявления иммуноаллергической патологии у подростков с ГПИ зафиксированы в младшей подростковой группе – 86,8%, тогда как у подростков средней и старшей возрастных групп эти показатели составили 80,6% и 74,4% случаев соответственно.

Обсуждение. Проанализированные современные научно-исследовательские работы подтверждали, что ГПИ является предиктором многих соматических заболеваний у подростков, включая патологию дыхательной и пищеварительной системы. При этом клиническая картина ГПИ может варьироваться от места проживания и возраста.

Выводы. Клинические проявления ГПИ у подростков характеризуются различной степенью железодефицитной анемии, диспепсическими нарушениями и астено-невротическими расстройствами на фоне высокой встречаемости иммуноаллергической патологии. Следовательно, ГПИ может явиться предиктором соматических и иммуноаллергических заболеваний или усугубить их течение.

Ключевые слова: подростки, гельминто-протозойная инфекция, диспепсия, астено-невротические расстройства

Для цитирования: Турдиева ШТ, Ганиева ДК. Клинические особенности гельминто-протозойных инфекций у подростков. *Медицинский совет.* 2025;19(19):352–357. <https://doi.org/10.21518/ms2025-354>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical features of helminth – protozoal infections in adolescents

Shokhida T. Turdieva[✉], <https://orcid.org/0000-0001-7042-5387>, shohidahon69@mail.ru

Durdona K. Ganieva, <https://orcid.org/0000-0001-5262-4091>, durdona.ganieva.63@mail.ru

Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Respublika Uzbekistan

Abstract

Introduction. In terms of prevalence, helminth-protozoal infection (HPI) occupies one of the leading positions in pediatrics, and in modern medicine it is diagnosed in every fifth adolescent.

Aim. To study the clinical manifestations of HPI in school-age adolescents.

Materials and methods. A study was conducted on 167 adolescents (male – n = 91 or 54.5%, female – n = 76 or 45.5%) from 10 to 15 years old (mean age 11.4 ± 0.9), who had clinical and laboratory-confirmed infections with HPI. Along with standard methods of clinical and laboratory examinations, coproovoscopy and examination for enterobiasis using perianal scraping with adhesive tape were carried out.

Results. In 35.3% (59/167) an association of several types of HPI pathogens was diagnosed. At the same time, the most frequently encountered parasites were *Necator americanus* – 38.3% (64/167) and *Ascaris lumbricoides* – 31.7% (53/167). All patients had astheno-neurotic and dyspeptic disorders against the background of iron deficiency anemia. At the same time, the most common clinical manifestations were unstable stool (97.3%), periodic abdominal pain (93.2%), episodes of flatulence (75.7%), and other symptoms of dyspepsia up to 46.6%. Adolescents showed a tendency to allergic diseases – 83.2%. The highest manifestations of immunoallergic pathology in adolescents with HPI were recorded in the younger adolescent group – 86.8%. In comparison, in adolescents from the middle and older age groups, these figures were 80.6%, and 74.4% cases, respectively.

Discussion. Modern scientific studies have confirmed that HPI predicts many somatic diseases in adolescents, including pathologies of the respiratory and digestive systems. However, the clinical picture of GPI may differ depending on the place of residence and age. **Conclusion.** The clinical manifestation of HPI in adolescents is characterized by iron deficiency anemia, dyspeptic, asthenoneurotic disorders against the background of a high incidence of immuno-allergic diseases. Consequently, HPI can be a predictor of somatic and immunoallergic pathology, or aggravate its course.

Keywords: adolescents, helminth-protozoal infection, dyspepsia, asthenoneurotic disorders

For citation: Turdieva ShT, Ganieva DK. Clinical features of helminth – protozoal infections in adolescents. *Meditinskiy Sovet*. 2025;19(19):352–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-354>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В области педиатрии гельминто-протозойная инфекция (ГПИ) является одной из наиболее актуальных изучаемых проблем. Данная патология встречается повсеместно и может явиться предиктором многих соматических заболеваний детского возраста. Одновременно ГПИ является одним из старейших заболеваний, клинические признаки которого были описаны еще в древние времена, на истоках установления медицины как науки [1]. В современной медицине научно известно приблизительно 500 разновидностей гельминтозов и протозойных инфекций, но при этом часть из них до сегодняшнего дня остаются малоизученными и клинически описанными. По данным современной научной литературы, распространенность ГПИ варьируется в разных регионах мира от 4,49 до 53,58% в зависимости от места проживания, а также социально-экономических факторов развития [2–4]. Так, в европейских странах отмечается заражение ГПИ около 30% населения, и часть из них становится носителями в течение основного периода жизни [5, 6].

Особенностью клинической картины ГПИ у подростков является хроническое протекание болезни [7], сопровождающееся в основном замаскированным симптомом другой соматической патологии [8], чем и обуславливается актуальность клинического анализа ГПИ у подростков. На сегодняшний день влияние паразитарно-гельминтозных инфекций на формирование и течение хронической соматической патологии у детей и подростков остается недостаточно изученным направлением медицинской науки. Недостаток систематизированных данных, а также фрагментарность клинко-эпидемиологических исследований в данной области обуславливают необходимость углубленного анализа данной проблемы, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель – изучение особенностей клинического проявления гельминто-протозойной инфекции (ГПИ) у школьников-подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Дизайн-проспективное когортное наблюдательное исследование продолжительностью 12 мес. Обследованы 167 подростков мужского ($n = 91$) и женского пола ($n = 76$) в возрасте от 10 до 15 лет (средний возраст $11,4 \pm 0,9$), с клинко-лабораторным подтверждением ГПИ. Согласно рекомендациям ВОЗ 2010 г.,

все обследуемые были разделены на возрастные группы: в первую вошли пациенты, относящиеся к раннему подростковому возрасту (10–12 лет) – 68 человек (40,7%); во вторую – средний подростковый возраст (12–14 лет) – 56 человек (33,5%); в третью – старший подростковый возраст (старше 14 лет) – 43 человека (25,8%).

При этом, исходя из цели научной работы, задачами исследования являлись: выявить ведущие клинические синдромы, характерные для гельминтозов и протозоозов у подростков различных возрастных групп; оценить влияние ГПИ на общее соматическое состояние, включая показатели физического развития, астено-невротических расстройств, работоспособности и частоты сопутствующих заболеваний; изучить клиническую особенность и тяжесть течения соматических заболеваний у подростков на фоне ГПИ.

Критерии включения в исследование:

- подростки в возрасте от 10 до 15 лет;
- лабораторно подтвержденная ГПИ.

Критерии исключения:

- подростки младше 10 и старше 15 полных лет;
- выраженные клинические признаки острой респираторной инфекции (ОРИ) или активной фазы соматических заболеваний;
- подростки, болеющие или перенесшие острые инфекционные заболевания в течение последних 4 нед. до начала клинического исследования;
- подростки с анамнезом острой респираторной инфекции за последний месяц до включения в данное клиническое исследование;
- подростки, получающие или получавшие противогельминтную терапию в течение последних 4 нед. до начала клинического исследования.

Методы исследования. Совместно с общепринятыми методами амбулаторно-поликлинического обследования, включающими общий осмотр пациента, сбор анамнестических данных, общеклинические лабораторные исследования (общий анализ крови, мочи), изучали данные копроовоскопии методом Като – Кац и Калантарян, перианального соскоба, ИФА-диагностику на наличие антител к ГПИ.

Этические аспекты

Этические аспекты данного исследования были обсуждены на научном совете по педиатрии Ташкентского педиатрического медицинского института (протокол №7 от 18.02.2021 г.). До включения в исследование были получены письменные согласия от родителей или опекунов на взятие анализов и проведение клинко-лабораторных

исследований подростков, которые вместе с результатами исследования были прикреплены к амбулаторным картам. Все обследования были задокументированы в исследовательских журналах.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Excel на базе Windows 10 для простых расчетов и для вычисления коэффициента корреляции по методике Брауэ – Пирсона, где достоверным показателем прямой корреляционной связи считался показатель $r \geq 0,8$. Одновременно использовали программное обеспечение BioStat (2008 г.) для расчета статистических показателей. Результаты исследования считались достоверными при 95%-ном доверительном интервале и значении $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Учитывая цель и задачи клинического исследования, первоначально была проведена дифференциальная диагностика возбудителей ГПИ. Поскольку яйца, личинки и взрослые особи ГПИ характеризуют три главные фазы жизненного цикла возбудителей, выявление их одновременно практически затруднено. Зрелые возбудители или яйца ГПИ, в зависимости от типа возбудителя, обычно заражают окончательного хозяина, в организме которого происходит половое размножение и яйцекладка, при этом чаще всего личиночные формы ГПИ живут свободно и являются основными предикторами развития клинической картины ГПИ у пациентов. Выявлено, что часть ГПИ-возбудителей находилась в фазе непатогенного симбиоза, в то время, как другая часть – в активной фазе цикла.

Проведенное нами исследование показало, что у 35,3% (59/167) подростков наблюдается комбинация нескольких подвидов возбудителей ГПИ – в младшей возрастной группе у 42,6% (29/68) пациентов, в средней – у 33,9% (19/56), в старшей – у 25,6% (11/43), что указывает на снижение с возрастом, в среднем в 1,7 раза, встречаемости комбинации возбудителей ГПИ.

Наиболее часто встречаемыми паразитами являлись *Necator americanus* – 38,3% (64/167) и *Ascaris lumbricoides* – 31,7% (53/167), ленточные черви выявлены у 7,8% (13/167) подростков, *Taenia saginata* – у 3,6% (6/167), *Taenia solium* – у 1,8% (3/167).

Встречаемость жгутиковых *Giardia lamblia* составила 13,2% (22/167), амеба *Entamoeba histolytica* – 1,2% (2/167). Как показало наше исследование, одновременно в кале у 11 (6,6%) подростков были обнаружены циклоспоридии, что вызывает озабоченность, поскольку данные возбудители могут явиться причинами обострения ряда хронических заболеваний ЖКТ.

Учитывая тот факт, что возбудители ГПИ передаются фекально-оральным и трансдермальным путем, а дети и подростки обычно заражаются при употреблении зараженной пищи и/или воды, содержащей жизнеспособную инфекционную стадию (яйца и/или возбудители в начальной личиночной стадии), очень важна ранняя диагностика заболевания.

В современной педиатрии общедоступной является методика копроовоскопии в амбулаторно-поликлинических условиях, которая используется для диагностирования ряда возбудителей ГПИ, в частности яиц гельминтов, лямблий, дизентерийной амебы, *Balantidium coli*, аскаридов и т.д.

В нашем исследовании было выявлено, что длительное заражение ГПИ проявляется характерными клиническими симптомами, свойственными для определенного типа возбудителя, и это напрямую зависит от возраста подростка. Так, у детей младшего подросткового возраста в клинической картине преобладали диспепсические и болевые симптомы, выявляемые в первые недели заражения.

Было отмечено, что применяемый нами метод Като – Кац более чувствителен для выявления подвидов *Ascaris* в третьей стадии развития, следовательно, он является оптимальным для ранней диагностики ГПИ. В клинической картине аскаридоза у подростков ($n = 53$, или 31,7% из 167 пациентов) на первый план выходят диспепсические нарушения в виде неустойчивости стула – 90,6% (48/53), снижения аппетита – 71,7% (38/53), периодической боли в абдоминальной области, исчезающих без медикаментозного вмешательства – 45,3% (24/53). Эти проявления были более характерны для подростков младшей возрастной группы в отличие от старших подростков.

В ряде исследований было показано сочетание ГПИ с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП). Следует отметить, что клиническая картина обострения ХГДП в некоторых случаях ошибочно принимается за проявление ГПИ, и назначение антигельминтных препаратов приводит к усугублению самого заболевания гастродуоденальной системы [1, 4, 5]. Это чаще всего связывают с заражением подтипами *Ascaris* и *Necator*, проявляющимся выраженными дисфункциями пищеварительного тракта.

В нашем исследовании родители/опекуны детей с ГПИ предъявляли жалобы на астено-невротические расстройства у подростков в виде нарушений сна – 69,5% (116/167) и повышенной раздражительности – 86,2% (144/167), что влияло на школьную успеваемость, повседневное поведение и общение со сверстниками. У подростков младшей возрастной группы была выявлена капризность – 72,1% (49/68), менее характерная у старших подростков – 20,9% (9/43). Агрессивное поведение было характерно для подростков из средней и старшей возрастной группы (21,4% и 30,2% соответственно), в то время как данное невротическое расстройство у подростков из младшей возрастной группы отмечалось только в 16,2% (11/68) случаев. Данное состояние можно охарактеризовать побочным воздействием интоксикации организма. Также родители сообщали о наличии бруксизма (скрежет зубами) у 82,6% (138/167) подростков, что сопровождалось у них истончением зубной эмали и нарушением прикуса, особенно при длительном течении ГПИ. Одновременно у пациентов отмечали миалгию – 50,3% (84/167), при этом связывая данное состояние с постковидным синдромом, анемией, гиповитаминозом, ревматическими заболеваниями или неврологическими расстройствами. В последующем ревматические заболевания были исключены. Получение пациентами антианемической терапии привело к временному устранению миалгии, только проведение комплексной

терапии с включением антипаразитарной терапии способствовало исчезновению мышечных болей у подростков.

При изучении физического развития данной категории подростков было отмечено, что антропометрические показатели пациентов, такие как вес, рост, индекс массы тела (ИМТ) по отношению к возрасту, соответствовали показателям практически здоровых ровесников. Однако у 23 (33,8% из 68) подростков из младшей подростковой группы отмечали показатели веса на уровне нижней границы СО-1, при этом у остальных подростков ИМТ соответствовал возрастным показателям, следовательно, явных нарушений антропометрических показателей мы не наблюдали.

В ходе интерпретации данных общего анализа крови было выявлено, что 97,6% (163/167) подростков страдают железодефицитной анемией различной степени тяжести, клинически сочетающейся с проявлениями ХГДП.

Как результат влияния длительной интоксикации с частичной дисфункцией иммунной системы, нами было установлено несколько форм аллергической патологии: дерматиты были диагностированы у 41 подростка (24,6% из 167), длительно протекающие экземы – у 15 (8,98%). Они плохо поддавались терапии, но на фоне комбинации с антигельминтными препаратами были получены положительные результаты лечения, что подтверждает необходимость обязательного диагностического обследования детей с экземами на носительство ГПИ.

Связь ГПИ с иммуноаллергическими патологиями подтверждает тот факт, что у 9 (5,4%) подростков в анамнезе присутствует бронхиальная астма, обострение которой родители чаще всего связывали с сезонностью, но при этом подростки не были обследованы на носительство ГПИ.

В общей сложности у 81,4% (136/167) подростков были выявлены различные клинические варианты иммуноаллергической патологии, что указывает на существенную ее роль в патогенезе ГПИ.

При распределении по возрастным группам проявление иммуноаллергической патологии у подростков на фоне ГПИ была отмечена прямая связь между частотой патологии и возрастом пациентов: самое высокое проявление зафиксировано у младшей подростковой группы – 86,8% (59/68), в то время как у средней и старшей возрастной группы данные показатели составили 80,6% (45/56) и 74,4% (32/43) случаев соответственно. В группу иммуноаллергических заболеваний, кроме аллергических дерматитов, экземы и бронхиальной астмы, вошли: склонность к непереносимости пищевых продуктов и/или обострение клинического проявления пищевой аллергии – 17,4% (29/167), аллергический ринит – 13,8% (23/167), эозинофильный гастроэнтерит на фоне анкилостомидоза и аскаридоза – 7,2% (12/167), а также системная эозинофилия – 4,2% (7/167).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гельминтозы являются одним из распространенных заболеваний, и частота встречаемости достигает более 1,5 млрд человек во всем мире [9, 10]. Это проблема не только развивающихся стран, но и стран с высоким доходом на душу населения [11].

По данным R.W. Kihoro et al. 2024 г., основными возбудителями среди всего контингента обследованных школьников, в зависимости от места проживания, являются почвенные гельминто-паразитарные возбудители, а именно: *Ascaris lumbricoides* (от 2,3 до 28,0%), *Trichuris trichiura* (от 2,8 до 21,5%), *Necator americanus* и *Ancylostoma duodenale* (от 18,1 до 32,7%) [12]. В то же время, по данным E. Tekalign et al. 2024 г., общая распространенность кишечных паразитов среди детей от 7 до 14 лет составляла до 64,6%. При этом наиболее распространенными гельминтами были *Trichuris trichiura* – 29,1%, *Ascaris lumbricoides* – 19,2%, *Schistosoma mansoni* – 13,5% [13].

Аналогичные результаты были получены в ходе нашего исследования: в частности, основными возбудителями ГПИ среди уже заболевших подростков являлись *Ascaris lumbricoides* – 60,1%, *Necator americanus* – 38,3%, *Taenia saginata* – 3,6% и *Taenia solium* – 1,8%.

В ходе изучения возрастных особенностей в нашем исследовании показана встречаемость различных комбинаций ГПИ в младшей группе в 42,6% (29/68) случаев, что в 1,7 раза больше по отношению к подросткам из старшей возрастной группы (против 25,0% случаев), указывающая на прямую корреляционную связь комбинации возбудителей ГПИ с возрастными категориями пациентов ($r \approx 0,87$).

Похожие результаты были отмечены и в других научных исследованиях [14, 15]. По данным R.W. Kihoro et al. 2024 г., среди всех обследованных школьников-подростков от 10 до 14 лет встречаемость ГПИ составила 59,5%, старше 14 лет – 2,2% [12]. Следовательно, встречаемость ГПИ среди подростков имеет возрастную особенность и снижается с возрастом.

Данную тенденцию можно охарактеризовать несколькими факторами: это может быть связано с питанием, соблюдением гигиенических навыков, включением адаптационных механизмов организма и др. [16]. Аналогичные возрастные изменения наблюдаются и при других патологиях у подростков, в частности при хронических воспалительных и язвенных заболеваниях ЖКТ [17–19]. Одновременно была выявлена распространенность ГПИ среди всех членов семьи, что требовало проведения антигельминтной терапии не только среди зараженных подростков, но и среди людей, тесно контактирующих с ними. По данным S. Shahrizal et al. 2024 г., у 81,3% членов семьи, где имеется больной ребенок, было выявлено носительство ГПИ [20].

В ходе исследования нами было отмечено превалирование диспепсических и болевых симптомов с первых недель заражения ГПИ. Аналогичные результаты были отражены и в других исследованиях [21, 22]. В частности, по данным Т.М. Черновой 2015 г., у больных детей в 62% случаев отмечается температурная реакция на фоне диспептического синдрома, до 67% случаев протекают с лимфаденопатией, у 70–80% развивается гепатомегалия [2].

Нами отмечен высокий уровень эозинофилии, характеризующий вовлечение в процесс иммуноаллергических механизмов организма, что неоднократно отмечали другие авторы [5, 23]. Так, было показано, что уровень IL-10, продуцируемый в основном регуляторными Т-клетками и способствующий иммуномодуляции во время хронического

течения ГПИ [4], приводит к включению каскадного механизма иммунной системы, чем и обосновывается высокая встречаемость иммуноаллергических сопутствующих заболеваний на данном фоне. Как указывают авторы, при заражении ГПИ высвобождается определенное количество аларминов из эпителиальных клеток слизистых внутренних органов, что, в свою очередь, стимулирует синтез интерлейкина-33 (IL-33) и IL-25, способствуя активации клеток врожденного иммунитета, таких как антигенпрезентирующие клетки и врожденные лимфоидные клетки (ILC2). В ходе каскадного механизма идет одновременное увеличение высвобождения цитокинов 2-го типа IL-4, IL-5 и IL-13, которые участвуют в защитных клеточных и гуморальных реакциях, возникающих во время заражения гельминтами. Также было лабораторно доказано, что IL-4 и IL-13, передающие сигналы через путь IL-4Rα/Stat6, являются частью врожденных и адаптивных реакций на миграцию личинок ГПИ [3, 4].

Также было доказано, что миграция личиночных форм ГПИ вызывает гиперреактивность дыхательных путей с воспалительной инфильтрацией 2-го типа. Данный вид патогенеза наблюдается при иммуноаллергических заболеваниях дыхательных путей. При этом механизм, вызванный возбудителями ГПИ, в большой степени превосходит классическую модель иммуноаллергической патологии дыхательных путей, индуцированной овальбумином, т. е. сенсibilизацией, вызванной яичным белком, чего мы чаще всего наблюдаем в детском и подростковом периоде [4, 24].

Аналогичный результат был получен и другими исследователями, которые доказали, что некоторые представители ГПИ, в т. ч. аскаридоз, может явиться независимым фактором риска развития бронхиальной астмы у детей [2, 23]. Было выявлено, что иммуноаллергическая патология дыхательных путей в результате инфицирования

ГПИ у детей протекает более тяжело, что обуславливается одновременным повышением гиперреактивности на другие аллергены, в частности на бытовую химию, пищевые продукты и т. п., а также усилением полинозов.

Влияние ГПИ на физическое развитие подростков было отмечено в ряде исследований [20, 25]. В частности, по данным S. Shahrizal et al. 2024 г., у подростков от 11 до 18 лет при ГПИ отмечается отставание в физическом развитии в 29,6% случаев [20].

На основании полученных данных можно заключить, что, учитывая особенности астено-невротических и диспепсических нарушений у подростков с ГПИ, на фоне возможных иммунологических нарушений, данные пациенты нуждаются не только в комплексном лечении со стороны детских инфекционистов, но и должны находиться под наблюдением педиатров и детских гастроэнтерологов. Одновременно семейные врачи должны проводить комплексное лечение всех членов семьи данных подростков на основании общепринятых стандартов лечения и профилактики.

ВЫВОДЫ

Клинические проявления ГПИ у подростков характеризуются различной степенью железодефицитной анемии (97,6%), диспепсическими (90,6%) нарушениями и астено-невротическими (86,2%) расстройствами на фоне высокой встречаемости иммуноаллергической патологии (до 81,4%). Следовательно, гельминто-протозойная инфекция может явиться предиктором соматических и иммуноаллергических заболеваний или усугубить их течение. 

Поступила / Received 20.01.2025
Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2025
Принята в печать / Accepted 25.08.2025

Список литературы / References

1. Бельмер СВ. Распространенные гельминтозы в практике педиатра. *PMЖ. Мать и дитя*. 2024;7(3):281–285. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Rasprostranennye_gelymintozy_v_praktike_pediatra/?ysclid=mewj42028b199010170. Belmer SV. Common helminthiasis in pediatric practice. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(3):281–285. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatric/Rasprostranennye_gelymintozy_v_praktike_pediatra/?ysclid=mewj42028b199010170.
2. Чернова ТМ. Проблема гельминтозов в педиатрии. Токсокароз. Что делать? *Медицинский совет*. 2015;(14):73–76. Режим доступа: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/363/363>. Chernova TM. The problem of helminthiasis in pediatrics. Toxocarosis. What should be done? *Meditsinskiy Sovet*. 2015;(14):73–76. (In Russ.) Available at: <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/363/363>.
3. Sheehy C, Lawson H, Andriamasy EH, Russell HJ, Reid A, Raderalazaso GU et al. Prevalence of intestinal schistosomiasis in pre-school aged children: a pilot survey in Marolambo District, Madagascar. *Infect Dis Poverty*. 2021;10:87. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00871-y>.
4. Weatherhead JE, Porter P, Coffey A, Haydel D, Versteeg L, Zhan B et al. Ascaris Larval Infection and Lung Invasion Directly Induce Severe Allergic Airway Disease in Mice. *Infect Immun*. 2018;86(12):e00533–18. <https://doi.org/10.1128/iai.00533-18>.
5. Becker SL, Liwanag HJ, Snyder JS, Akogun O, Belizario V Jr, Freeman MC et al. Toward the 2020 goal of soil-transmitted helminthiasis control and elimination. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(8):e0006606. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006606>.
6. Aribodor OB, Jacob EC, Azugo NO, Ngenegbo UC, Obika I, Obikwelu EM, Nebe OJ. Soil-transmitted helminthiasis among adolescents in Anaocha Local Government Area, Anambra State, Nigeria: Insights and recommendations for effective control. *PLoS ONE*. 2025;20(1):e0292146. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0292146>.
7. Турдиева ШТ, Ганиева ДК, Абдурашидова ХБ. Хроническая гастродуоденальная патология у школьников: клиническая картина и особенности течения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):111–117. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-111-117>. Turdieva ShT, Ganieva DK, Abdurashidova Kh. Chronic gastroduodenal pathology in schoolchildren: the clinical picture and features of the course. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):111–117. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-111-117>.
8. Валиев АА, Хаитов КН, Турдиева ШТ. Диапазон сопутствующих заболеваний у детей при псориазе. *Медицинский совет*. 2022;(3):56–62. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>. Valiev AA, Khaitov KN, Turdieva ST. Diapason of concomitant diseases in children with psoriasis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(3):56–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-3-56-62>.
9. Akinsolu FT, Abodunrin OR, Olagunju MT, Adewole IE, Ola OM, Abel C et al. Health workers' perspectives on school-based mass drug administration control programs for soil-transmitted helminthiasis and schistosomiasis in Ogun State, Nigeria. *PLoS ONE*. 2024;19(5):e0302509. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302509>.
10. Баковецкая ОВ, Жильцова ЕЕ, Терехина АА, Поминчук ЮА, Фирсова СО, Мироненко ЛВ. Дирофиляриоз человека: редкое заболевание или проблема современности? *Медицинский совет*. 2023;(23):351–357. <https://doi.org/10.21518/ms2023-428>. Bakovetskaya OV, Zhiltsova EE, Terehina AA, Pominchuk YuA, Firsova SO, Mironenko LV. Human dirofilariasis: a rare disease or a problem of our time? *Meditsinskiy Sovet*. 2023;(23):351–357. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-428>.
11. Agrawal R, Pattnaik S, Kshatri JS, Kanungo S, Mandal N, Palo SK, Pati S. Prevalence and correlates of soil-transmitted helminths in schoolchildren aged 5 to 18 years in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 2024;12:1283054. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1283054>.

12. Kihoro RW, Mulewa D, Okoyo C, Ayaa D, Korir A, Njomo DW et al. Epidemiology of soil-transmitted helminthiasis among school-aged children in pastoralist communities of Kenya: A cross-sectional study. *PLoS ONE*. 2024;19(5):e0304266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0304266>.
13. Tekalign E, Sebata A, Nureye D, Duguma T, Tesfaye T. Intestinal parasitic infections among children aged 7–14 years in Mizan-Aman city, Southwest Ethiopia: a community-based cross-sectional study. *Front Public Health*. 2024;12:1478293. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1478293>.
14. Usang AU, Imalele EE, Effanga EO, Ukoha UK, Eleng IE. Soil-transmitted helminth infections and nutritional indices among children (5–9 years) and adolescents (10–12 years) in Calabar, Nigeria. *BMC Public Health*. 2025;25(1):1. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-21210-4>.
15. Zakzuk J, Lopez JF, Akdis C, Caraballo L, Akdis M, van de Veen W. Human Ascaris infection is associated with higher frequencies of IL-10 producing B cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(9):e0012520. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0012520>.
16. Захарова ИН, Майкова ИД, Мачнева ЕБ, Дмитриева ЮА, Бережная ИВ, Радченко ЕР. В каких случаях педиатр должен назначать препараты железа парентерально? *Медицинский совет*. 2016;(16):148–152. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-148-152>.
Zakharova IN, Maykova ID, Machneva EB, Dmitrieva YuA, Berezhnaya IV, Radchenko ER. In what cases does a pediatrician must prescribe iron preparations parenterally? *Meditsinskiy Sovet*. 2016;(16):148–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-16-148-152>.
17. Абдурашидова ХБ, Турдиева ШТ. Результаты хеликобактериального исследования детей и подростков с хронической гастродуоденальной патологией. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):18–19. Режим доступа: <https://elibrary.ru/pvgygv>.
Abdurashidova KhB, Turdieva ShT. Results of Helicobacter pylori study of children and adolescents with chronic gastroduodenal pathology. *Children's Medicine of the North-West*. 2021;9(1):18–19. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/pvgygv>.
18. Ипатов АА, Ипатова МГ. Коррекция функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей. Фокус на восстановлении микроэкологии и моторики кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(1):125–132. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-125-132>.
Ipatov AA, Ipatova MG. Management of functional gastrointestinal disorders in children. Focus on restoring intestinal microenvironment and motility. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(1):125–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-1-125-132>.
19. Турдиева ШТ. Преморбидный фон и наиболее значимые предикторы развития хронической гастродуоденальной патологии у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;(9):78–85. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-78-85>.
Turdieva ShT. The premorbid background and the most significant predictors of the development chronic gastroduodenal pathology in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;(9):78–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-193-9-78-85>.
20. Shahrizal S, Aazmi MS, Lim YAL, Rozani NS, Er YX, Idorus MY, Muslim A. Strong association between high burden of soil-transmitted helminthiasis and household transmission among Malaysian Negritos, urging anthelmintic treatment beyond children. *Sci Rep*. 2024;14(1):26535. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77127-w>.
21. Puspita WL, Khayan K, Hariyadi D, Anwar T, Wardoyo S, Ihsan BM. Health Education to Reduce Helminthiasis: Deficits in Diets in Children and Achievement of Students of Elementary Schools at Pontianak, West Kalimantan. *J Parasitol Res*. 2020;2020:4846102. <https://doi.org/10.1155/2020/4846102>.
22. Turdieva S, Ganieva D. Peculiarities Of The Physical Growth Of Schoolchildren And Teenagers With Chronic Diseases Of The Gastroduodenal Area. *J Exp Clin Med*. 2022;39(3):681–685. <https://doi.org/10.52142/omujecm.39.3.17>.
23. Саркарова МР, Маевская МВ. Прогностическое и диагностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта и печени. *Медицинский совет*. 2022;16(7):60–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>.
Sarkarova MR, Maevskaya MV. Prognostic and diagnostic value of the ratio of neutrophils to lymphocytes of patients with diseases of the gastrointestinal tract and liver. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(7):60–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-7-60-68>.
24. Zhu HH, Huang JL, Zhou CH, Zhu TJ, Zheng JX, Zhang MZ et al. Soil-transmitted helminthiasis in mainland China from 2016 to 2020: a population-based study. *Lancet Reg Health West Pac*. 2023;36:e100766. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2023.100766>.
25. Шульдайс ВА, Сагитова ГР, Торопыгина ЕА, Столыпина МВ, Ключева НВ, Шафоростова ЕМ, Темерев ИА. Многоликость проблем школьной медицины: состояние здоровья и организация питания школьников. *Медицинский совет*. 2022;16(19):167–173. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-167-173>.
Shuldais VA, Sagitova GR, Toropygina EA, Stolypina MV, Klyueva NV, Shaforostova EM, Temerev IA. Multiple problems of school medicine: state of health and organization of nutrition for schoolchildren. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(19):167–173. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-19-167-173>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Ш.Т. Турдиева
Написание текста – Ш.Т. Турдиева, Д.К. Ганиева
Обзор литературы – Ш.Т. Турдиева
Редактирование – Д.К. Ганиева

Contribution of authors:

Concept of the article – Shokhida T. Turdieva
Text development – Shokhida T. Turdieva, Durdona K. Ganieva
Literature review – Shokhida T. Turdieva
Editing – Durdona K. Ganieva

Информация об авторах:

Турдиева Шохидат Толкуновна, д.м.н., доцент кафедры «Семейная медицина №1», Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; Scopus Author ID: 57189496193; SPIN-код: 5520-6507; shohidahon69@mail.ru
Ганиева Дурдона Камаловна, к.м.н., доцент кафедры «Семейная медицина №1», Ташкентский педиатрический медицинский институт; 100140, Республика Узбекистан, Ташкент, ул. Богишамол, д. 223; Scopus Author ID: 57224069034; SPIN-код: 1544-1550; durdona.ganieva.63@mail.ru

Information about the authors:

Shokhida T. Turdieva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Respublika Uzbekistan; Scopus Author ID: 57189496193; shohidahon69@mail.ru
Durdona K. Ganieva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Family Medicine No. 1, Tashkent Pediatric Medical Institute; 223, Bogishamol St., Tashkent, 100140, Respublika Uzbekistan; Scopus Author ID: 57224069034; durdona.ganieva.63@mail.ru



Захарова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, заслуженный врач Российской Федерации, заведующая кафедрой педиатрии им. Г.Н. Сперанского ГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, почетный профессор ФГБУ НЦЗД РАМН; председатель Диссертационного Совета по педиатрии и детской хирургии. Полный член Европейского общества педиатров, гастроэнтерологов и детских гепатологов (ESPGHAN).



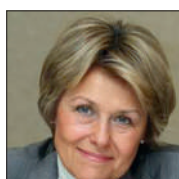
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский Центр здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации.



Османов Исмаил Магомедович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина п/ф ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. Главный внештатный детский специалист нефролог, главный врач Детской клинической больницы им. З.Л. Башляевой ДЗМ, директор Университетской клиники педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.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 (Sanja 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 S. Joao города Порто, Португалия. Сфера научных интересов: детская гастроэнтерология (воспалительные заболевания кишечника, эозинофильные 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).



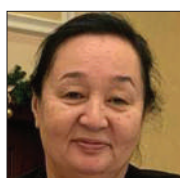
Иван Ванденплас (Yvan Vandenplas), доктор медицины, профессор Университетского госпиталя города Брюссель, Бельгия, заведующий отделением педиатрии в университетской клинике, президент комитета по гастроэнтерологии ESPGHAN. Сфера научных интересов: гастроэзофагеальный рефлюкс.



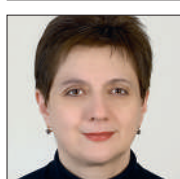
Павел Плудовски (Pawel Pludowski), профессор, заведующий кафедрой биохимии и экспериментальной медицины Детского Мемориального Института Здоровья, PhD, MD, Варшава, Польша. Один из ведущих специалистов Европы в области клинических аспектов биохимии витамина D. Автор многочисленных публикаций в ведущих зарубежных журналах, индекс Хирша (SCOPUS)-11.



Франческо Савино (Francesco Savino), 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: SIAP, SIGENP SIPPIS, 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.



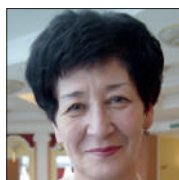
Амарян Гаяне Геворговна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии №2 Ереванского государственного медицинского университета; руководитель гастроэнтерологической/гепатологической службы и Республиканского детского центра периодической болезни. Является членом Международного общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN, full member); детских ревматологов (PRESS).



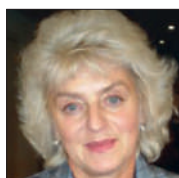
Балыкова Лариса Александровна, д.м.н., чл.- корр. РАН, профессор, заслуженный деятель науки Республики Мордовия, врач-педиатр высшей категории, зав. кафедрой педиатрии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», директор Медицинского института, руководитель Мордовского регионального отделения Союза педиатров России, председатель Республиканского общества педиатров.



Боровик Татьяна Эдуардовна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии и детской ревматологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», заведующая отделением питания здорового и больного ребенка ФГАУ «Научный центр здоровья детей» МЗ РФ. Член Исполкома Союза педиатров России, Европейского научного общества педиатрических гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов (ESPGHAN) и др.



Вялкова Альбина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой факультетской педиатрии, эндокринологии ГБОУ ВПО ОрГМУ МЗ РФ. Президент Оренбургского регионального отделения Союза педиатров России. Лауреат российского конкурса «Лучший врач России» в номинации «Врач, ученый, педагог», награждена благодарностью Президента РФ В.В. Путина и др.



Гарашенко Татьяна Ильинична, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ». Заместитель председателя проблемной учебно-методической комиссии по оториноларингологии МЗ РФ. Является членом Президиума Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России.



Гусаев Сергей Федорович, 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.



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 АиП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ.



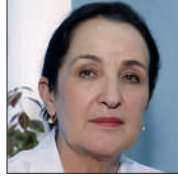
Ершова Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки» МЗ РФ. Член Союза педиатров России, Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. В.И. Покровского, Национального 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. Областью практической и научной деятельности являются неонатология, иммунология и патология детей раннего возраста.



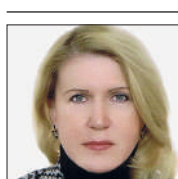
Камилова Алтиной Турсунбаевна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии в педиатрии Ташкентского института усовершенствования врачей, руководитель отдела гастроэнтерологии Республиканского специализированного НПЦ педиатрии МЗРУ, председатель Общественного объединения 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»).



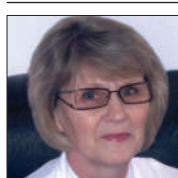
Коденцова Вера Митрофановна, д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи».



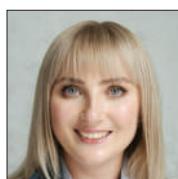
Корниенко Елена Александровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования СПбГПМУ, президент Ассоциации детских гастроэнтерологов «Дирел», главный детский гастроэнтеролог Санкт-Петербурга.



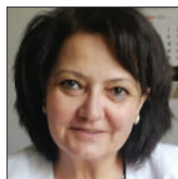
Коровин Сергей Афанасьевич, д.м.н., доцент, заведующий учебной частью кафедры детской хирургии РМАПО, детский хирург высшей квалификационной категории, главный внештатный детский хирург Северо-Западного округа Москвы. Член Российского общества детских хирургов.



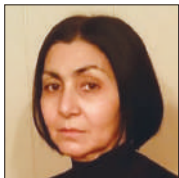
Котлукова Наталья Павловна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии №1 им. В.А. Таболина ГБОУ ВПО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ и кафедры педиатрии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, врач высшей квалификационной категории. Член ассоциации детских кардиологов России. Лауреат национальной премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине».



Красноруцкая Ольга Николаевна, д.м.н., декан лечебного факультета ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. Автор 467 научных публикаций, 11 патентов РФ, 4 монографий.



Кулиева Земфира Мехти кызы, д.м.н., доцент кафедры педиатрии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева, декан терапевтического факультета института, член проблемной комиссии. Заслуженный врач Азербайджанской Республики. Автор 125 научных статей и тезисов.



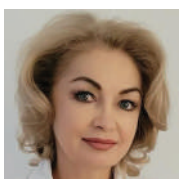
Мамбетова Анета Мухамедовна, д.м.н., профессор кафедры общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации Медицинского факультета Кабардино-Балкарский государственный университет. Руководитель детского нефрологического центра ГБУЗ РДКМЦ МЗ КБР; главный внештатный специалист – педиатр МЗ Кабардино-Балкарской Республики.



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.



Меркулова Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии Белорусской медицинской академии последипломного образования, врач высшей категории. Член Европейского общества оториноларингологов, хирургии головы и шеи; член немецкого общества оториноларингологов; член общества аудиологов РФ; секретарь Белорусского ЛОР-общества. Научные и практические интересы: проблемы тугоухости.



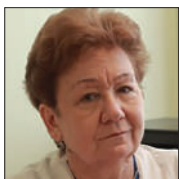
Моренко Марина Алексеевна, д.м.н., профессор, врач высшей категории, аллерголог-иммунолог, заведующая кафедрой детских болезней с курсами аллергологии, иммунологии, гематологии, эндокринологии НАО «Медицинский университет Астана». Вице-Президент Ассоциации аллергологов и клинических иммунологов РК, Член Союза педиатров России, Член ЕААСИ Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии.



Мошурова Лариса Васильевна, к.м.н., декан педиатрического факультета 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 (EACPT).



Севостьянова Татьяна Александровна, д.м.н., заместитель главного внештатного фтизиатра Департамента здравоохранения г. Москвы (детская сеть); заместитель заведующего по медицинской части ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ» филиал Детское отделение; профессор кафедры фтизиатрии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ; член межрегиональной общественной организации «Московское общество фтизиатров», общероссийской общественной организации «Российское общество фтизиатров».



Сорачева 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».



Сулайманов Шайирбек Алибаевич, д.м.н., профессор, директор Национального центра охраны материнства и детства при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. Президент ОО Союз детских врачей КР, главный внештатный педиатр Минздрава КР.



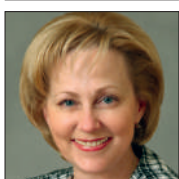
Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент Общества фармакогенетики, фармакокинетики и персонализированной терапии; член правления Ассоциации клинических фармакологов; член Межрегионального общества фармакоэкономических исследований; член Правления Московского городского научного общества терапевтов. Заслуженный деятель науки РФ.



Фурман Евгений Григорьевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, проректор по научной работе ГБОУ ВПО «Пермский ГМУ им. ак. Е.А. Вагнера» МЗ РФ. Принимал участие в научно-практических стажировках по педиатрии, детской пульмонологии и аллергологии.



Холодова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования МЗ РФ», врач высшей категории. В 2008 г. – лауреат премии года правительства Москвы в области медицины, награждена грамотой Министерства образования РФ «Отличник здравоохранения».



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».